



UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ

DEPARTAMENTO DE PATOLOGIA E MEDICINA LEGAL

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MICROBIOLOGIA MÉDICA

CAROLINE MARY GURGEL DIAS FLORÊNCIO

INFECÇÕES HOSPITALARES EM PEDIATRIA: A
IMPORTÂNCIA DOS VÍRUS RESPIRATÓRIOS COMO
AGENTES DESTAS ENFERMIDADES

FORTALEZA-CE

2014

CAROLINE MARY GURGEL DIAS FLORÊNCIO

INFECÇÕES HOSPITALARES EM PEDIATRIA: A IMPORTÂNCIA DOS
VÍRUS RESPIRATÓRIOS COMO AGENTES DESTAS ENFERMIDADES

Dissertação submetida ao
Programa de Pós-Graduação em
Microbiologia Médica, do
Departamento de Patologia e
Medicina Legal, da Faculdade de
Medicina, da Universidade Federal
do Ceará, como requisito parcial
para obtenção do grau de Mestre.

FORTALEZA-CE

2014

CAROLINE MARY GURGEL DIAS FLORÊNCIO

INFECÇÕES HOSPITALARES EM PEDIATRIA: A IMPORTÂNCIA DOS VÍRUS
RESPIRATÓRIOS COMO AGENTES DESTAS ENFERMIDADES

Dissertação submetida ao Programa de Pós-Graduação em Microbiologia Médica, do Departamento de Patologia e Medicina Legal, da Faculdade de Medicina, da Universidade Federal do Ceará, como requisito parcial para obtenção do grau de Mestre.

Data da defesa: ___/___/___

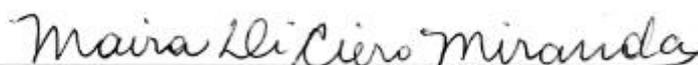
BANCA EXAMINADORA



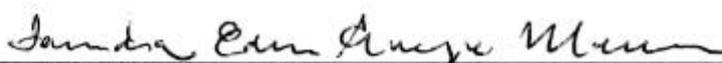
Profª Drª Sônia Mara Raboni
Universidade Federal do Paraná (UFPR)



Profª Drª Maria Fátima da Silva Teixeira
Universidade Estadual do Ceará (UECE)



Profª Drª Maira Di Ciero Miranda
Universidade Federal do Ceará (UFC)



Profª Drª Fernanda Edna Araújo Moura (orientadora)
Universidade Federal do Ceará (UFC)

À Deus, pelo dom da vida.

Ao meu pai, Antônio Alves Florêncio,
por toda dedicação em construir o alicerce para que
eu pudesse alcançar mais um degrau na minha profissão.

À minha mãe, Maria José (*in memoriam*),
que sempre acreditou em mim.

Aos meus avós maternos
Gerardo Cavalcante Dias (*in memoriam*) e
Teresinha Gurgel Santos Dias
que sempre oraram pelo meu sucesso

Aos meus irmãos,
Anne Karine, Katharine, Leandro e Leonardo
pela amizade, boas conversas e incentivo.

Ao meu amigo, Mário Sidney,
por sua amizade e companheirismo.

Ao meu noivo, Samuel Arruda,
pelo amor, cumplicidade e muita paciência.

AGRADECIMENTOS

À Profª Drª Fernanda Edna Araújo Moura pela dedicação no desenvolvimento da pesquisa em Virologia, pela excelente orientação no desenvolvimento deste trabalho, por sua amizade e por sua confiança ao longo destes anos.

À Profª Drª Raimunda Sâmia Nogueira Brilhante, atual coordenadora do Programa de Pós-graduação em Microbiologia Médica, pela sua dedicação para o funcionamento deste programa e pela atenção dispensada aos alunos.

Ao Prof. Dr. José Júlio Costa Sidrim, por permitir o desenvolvimento de estudos na área de Microbiologia Médica através da fundação do Programa de Pós-graduação em Microbiologia Médica.

Às professoras participantes da banca examinadora: Profª Drª Maria Fátima da Silva Teixeira, Profª Drª Maira Di Ciero Miranda e Profª Drª Sônia Mara Raboni, pelo tempo, pelas valiosas colaborações e sugestões.

Aos professores do Programa de Pós-graduação em Microbiologia Médica pelo conhecimento transmitido.

Ao Dr. Ronaldo Pinheiro Gonçalves, diretor do Hospital Infantil Albert Sabin, por permitir a realização deste trabalho.

Ao Dr. Edison Luiz Durigon e ao Dr. Luciano Matsumiya Thomazelli, pelo aprendizado adquirido no Laboratório de Virologia Clínica do Instituto de Ciências Biomédicas da Universidade de São Paulo permitindo a realização das etapas do diagnóstico molecular deste trabalho.

Aos meus amigos de mestrado e aos integrantes do Laboratório de Virologia, em especial, Samuel Arruda Rodrigues Pereira, Francisco Mário Sidney Oliveira, Crister José Ocadaque, Alice de Araújo Alves pela amizade, e pelo auxílio nas horas difíceis.

Às crianças participantes deste estudo e aos seus pais/responsáveis, pela atenção dispensada, por permitirem a coleta de amostras e de informações contribuindo para o avanço deste trabalho.

Aos residentes, enfermeiras e técnicas em Enfermagem, pela disposição em colaborar com este estudo.

À CAPES, pelo apoio financeiro com a manutenção da bolsa de auxílio que permitiu minha dedicação na elaboração deste estudo.

“Assuma consigo mesmo o compromisso
de estar constantemente melhorando.”
H.Jackson Brown, Jr.

RESUMO

As infecções relacionadas à assistência à saúde (IRAS) são um sério problema de saúde pública. O conhecimento sobre a etiologia das IRAS é importante para o desenvolvimento de medidas de controle, prevenção e tratamento. A importância dos vírus na etiologia das IRAS tem sido estudada em populações consideradas de risco, como prematuros, cardiopatas, pneumopatas e imunodeprimidos. As infecções respiratórias hospitalares (IRH) geram aos pacientes desconforto, adiamento de intervenções médicas, complicações pós-cirúrgicas, uso adicional de medicamentos e, em alguns casos, cuidados intensivos, podendo cursar para a cura ou para o óbito. Os vírus são responsáveis por surtos de IRH em enfermarias e unidades de terapia intensiva, sendo o vírus sincicial respiratório o mais detectado. Em nosso país são escassos os dados sobre o impacto das IRH causadas por vírus respiratórios em pediatria. Os objetivos deste estudo foram: identificar e descrever os casos de IRH em crianças e submeter aspirados de nasofaringe coletados no período de janeiro a dezembro de 2013 ao diagnóstico molecular para pesquisa de 13 vírus respiratórios [vírus sincicial respiratório (VSR), adenovírus, influenza A e B, parainfluenza 1, 2, 3 e 4, metapneumovírus e coronavírus humanos OC43, NL63, 229E e HKU-1]. Para tanto, as amostras foram extraídas para obtenção do material genético viral e, posteriormente, para os vírus de RNA, parte deste produto foi transformada em DNA complementar e depois amplificado. Para detecção do adenovírus, foram realizados PCR e Nested PCR. No período de estudo, 120 amostras foram incluídas e 65% delas foram positivas para pelo menos um vírus. Um total de 114 vírus foram detectados (33 VSR; 32 adenovírus; 14 parainfluenza-3; 14 influenza A; 12 parainfluenza-4; 5 parainfluenza-1; 3 metapneumovírus e 1 coronavírus OC43). Co-deteções ocorreram em 26 casos: 16 com dois vírus e 10 com três vírus. Não foram observadas diferenças clínicas entre as IRH positivas e negativas para os vírus pesquisados. Vírus respiratórios foram identificados em quatro dos cinco casos de óbito (4,16%; 5/120) associados à IRH. O conhecimento sobre a ocorrência da IRH virais em associação com o período de circulação dos vírus na comunidade, como descrito no estudo, permite desenvolver ações específicas de medidas para prevenir e controlar surtos hospitalares causados pelos vírus.

Palavras chave: infecções respiratórias agudas, infecções hospitalares, vírus respiratórios, crianças

ABSTRACT

Nosocomial infections (NI) are a serious public health problem. Knowledge about the etiology of NI is important for the development of control measures, prevention and treatment. Viruses are important etiologic agent of NI has been studied in populations considered at risk as premature, heart disease, lung disease, and immunosuppressed. Respiratory hospital infection (RHI) generate discomfort to patients, postponing medical interventions, postoperative complications, use more drugs and, in some cases, intensive care, may progress to cure or to death. Viruses are responsible for outbreaks of RHI in wards and intensive care units, with the virus as detected respiratory syncytial virus. In our country there are few data on the impact of RHI caused by respiratory viruses in children. Aims of the study were: identify and describe RHI cases in children and submit nasopharyngeal aspirates collected from January to December 2013 to search for molecular diagnosis 13 respiratory viruses [respiratory syncytial virus (RSV), adenovirus, influenza A and B, parainfluenza virus -1 , -2 , -3 and -4 , metapneumovirus and human coronavirus OC43 , NL63 , 229E and HKU - 1]. During the study period, 120 samples were included in the study and 65 % were positive for at least one virus. A total of 114 viruses were detected (33 RSV, 32 adenovirus, 14 Parainfluenza -3, 14 influenza A , 12 Parainfluenza -4 , 5 parainfluenza -1 , 3 metapneumovirus and 1 coronavirus OC43). Co-detections occurred in 26 cases: 16 with two viruses and 10 with three viruses. No clinical differences between positive and negative RHI for viruses investigated were observed. Respiratory virus were detected in four of five deaths (5/120 4.16%) associated RHI. The knowledge about the occurrence of viral RHI in association with the period of viruses circulation in the community, as described in the study, allows to develop specific actions steps to prevent and control hospital outbreaks caused by viruses.

KEY WORDS: respiratory infections, nosocomial infections, respiratory viruses, children

LISTA DE FIGURAS

FIGURA 1- Distribuição mensal do total de casos de IRH e casos positivos para pelo menos um vírus no período de janeiro a dezembro de 2013.....	50
FIGURA 2- Distribuição mensal dos vírus detectados no período de janeiro a dezembro de 2013, Fortaleza-Ceará	51
FIGURA 3- Distribuição mensal do total de casos de IRH e a relação entre as detecções virais únicas e múltiplas. Fortaleza-Ce, 2013.....	53
FIGURA 4- Fluxograma dos casos positivos para parainfluenza-1 que caracterizaram um surto em uma enfermaria no mês de janeiro de 2013.....	63

LISTA DE QUADROS

QUADRO 1- Classificação taxonômica e características dos vírus respiratórios envolvidos em infecções respiratórias agudas hospitalares.....	22
QUADRO 2- Viabilidade dos vírus respiratórios em diversas superfícies e fômites ..	24

LISTA DE TABELAS

TABELA 1- Relação dos pares de <i>primers</i> , alvo da amplificação, sequências e tamanho dos fragmentos utilizados no estudo.....	41
TABELA 2- Características epidemiológicas e clínicas da população de estudo.....	45
TABELA 3- Distribuição da população de estudo quanto à presença de fator (es) de risco.....	46
TABELA 4- Distribuição da população de estudo quanto à presença de comorbidades.....	46
TABELA 5- Distribuição dos sinais e sintomas apresentados pela população de estudo.....	47
TABELA 6- Intervenções/consequências devido às IRH na população de estudo.....	48
TABELA 7- Co-deteccões virais identificadas nas IRH virais.....	52
TABELA 8- Diagnóstico clínico das IRH, total e percentil dos vírus detectados.....	54
TABELA 9- Distribuição da idade da população de estudo com os vírus pesquisados.....	56
TABELA 10- Análise comparativa entre os episódios de IRH positivos e negativos para os vírus pesquisados.....	57
TABELA 11- Caracterização dos casos de óbitos na população de estudo.....	62

LISTA DE ABREVIATURAS E SÍMBOLOS

ADh - adenovírus humano

ANF- aspirados nasofaríngeos

ANVISA – Agência Nacional de Vigilância Sanitária

BoVH- bocavírus humano

CCIH – Comissão de Controle de Infecção Hospitalar

CDC – Centro de Controle e Prevenção de Doenças

cDNA- DNA complementar

CNB – Conselho Nacional de Segurança

CNPCIRAS – Comissão Nacional de Prevenção e Controle de Infecção Relacionada à Assistência à Saúde

CoVH – coronavírus humano

CoVH- 229E - coronavírus humano 229E

CoVH- HKU1- coronavírus humano HKU1

CoVH- NL63 - coronavírus humano NL63

CoVH- OC43 - coronavírus humano OC43

DNA- ácido desoxirribonucléico

FLU A - influenza A

HA- hemaglutinina

HIAS- Hospital Infantil Albert Sabin

VPI -1 - *human parainfluenza vírus- 1*

VPI -2 - *human parainfluenza virus- 2*

VPI -3 - *human parainfluenza virus- 3*

VPI -4 - *human parainfluenza virus- 4*

IC- Intervalo de confiança

ICTV- *International Committee on Taxonomy of Viruses*

IRA- infecção respiratória aguda

IRH - infecção respiratória hospitalar

IRAS- infecção relacionada à assistência à saúde

IVAS- infecção das vias aéreas superiores

MERS- CoVH – coronavírus humano MERS (*Middle East Respiratory Syndrome*)

MgCl₂- cloreto de magnésio

MPVh – metapneumovírus humano

MS- Ministério da Saúde

NA- neuraminidase

NI- *nosocomial infection*

OR- *Odds ratio*

PCR- reação em cadeia da polimerase

RNA- ácido ribonucléico

RVH- rinovírus humano

SARS- CoVH- coronavírus humano SARS

SARS- *severe acute respiratory syndrome*

TCID₅₀- *tissue culture infective dose infecting 50% of the cells*

UFC- Universidade Federal do Ceará

VSR – vírus sincicial respiratório

WHO - World Health Organization

° C – graus Celsius

μL – microlitro

mMol - milimolar

pMol – picomolar

nm – nanômetros

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	15
2 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA	16
2.1 Um breve histórico das infecções hospitalares	16
2.2 As políticas públicas e as infecções hospitalares	17
2.3 A relação entre os vírus e as infecções respiratórias agudas hospitalares	18
2.4 Os vírus respiratórios	20
2.4.1 Generalidades dos vírus respiratórios	20
2.4.2 Transmissão viral.....	23
2.5 Características virais específicas	26
2.5.1 Vírus sincicial respiratório	26
2.5.2 Vírus parainfluenza 1,2 ,3 e 4	27
2.5.3 Metapneumovírus humano	28
2.5.4 Adenovírus humano	29
2.5.5 Influenza A e B	30
2.5.6 Coronavírus humanos	31
2.5.7 Rinovírus humano	32
2.5.8 Bocavírus humano	32
3 PERGUNTAS DE PARTIDA	34
4 HIPÓTESES	34
5 OBJETIVOS	35
6 MATERIAIS E MÉTODOS	36
6.1 Tipo de estudo	36
6.2 Local do estudo	36
6.3 Conceitos e definições	36
6.4 Amostragem	37
6.4.1 População de estudo	37
6.4.2 Amostras clínicas	38
6.5 Diagnóstico molecular	38
6.5.1 Extração do material genético viral	38
6.5.2 Reação da transcriptase reversa	38
6.5.3 Reação da cadeia da polimerase	39

6.3.4 Corrida eletroforética	40
6.4 Análise estatística.....	43
6.5 Aspectos éticos	43
7 RESULTADOS	44
7.1 Características da população de estudo	44
7.2 Características epidemiológicas e clínicas das IRH virais.....	49
7.2.1 Frequência das IRH virais.....	50
7.2.2 As co-deteccões virais.....	51
7.3 Características demográficas das crianças com IRH viral	53
7.3.1 Os casos de óbitos	59
7.3.2 Surto por parainfluenza-1	63
8 DISCUSSÃO	64
9 CONCLUSÕES.....	73
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	74
ANEXOS	
ANEXO A REGISTRO NO CEP/HIAS.....	107
ANEXO B TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO.....	108
ANEXO C CARTA DE CONCESSÃO DO CEP-HIAS.....	110
ANEXO D REGISTRO DE APROVAÇÃO DO PROPESQ.....	111
ANEXO E FICHA CLÍNICA-EPIDEMIOLÓGICA.....	113
APÊNDICES	
APÊNDICE A Artigo publicado.....	117
APÊNDICE B Artigos para submissão.....	118

1 INTRODUÇÃO:

Avanços científicos e tecnológicos tem gerado inúmeros progressos em diversos campos da ciência, em especial na área da saúde. Entre alguns exemplos desses avanços podemos citar as cirurgias menos invasivas, a disponibilidade de utilização de antibióticos de amplo espectro além de outras drogas mais eficazes, o apoio diagnóstico laboratorial mais preciso e rápido que geralmente reduz a permanência do paciente no hospital. Apesar de todas as consequências positivas desses avanços, a infecção relacionada à assistência à saúde (IRAS) tem se constituído um problema persistente a ser enfrentado seja pelos gestores da saúde pública, pelos pacientes e pela equipe de saúde. De acordo com o Ministério da Saúde, a IRAS é definida pela sua Portaria de nº 2616 de 12/05/1998 como “aquela adquirida após a admissão do paciente e que se manifesta durante a internação ou após a alta, quando puder ser relacionada com a internação ou procedimentos hospitalares”. Esta portaria foi elaborada para orientar ações de controle de IRAS e obriga a existência de uma equipe específica, ampliando sua constituição e abrangência (BRASIL, 1998).

A ocorrência da IRAS está relacionada ao aumento dos custos do tratamento do paciente devido a sua maior permanência no ambiente hospitalar e ao aumento das taxas de morbidade e mortalidade (TÁVORA *et al.*, 2008, LOPEZ *et al.*, 2007, GRAVES, 2004; REED e KERMMELY, 2009). Ao adiar a realização de procedimentos médicos já agendados e mantendo-se o paciente no ambiente hospitalar expõe-se o mesmo a um ambiente que atua como reservatório de microrganismos que facilita a transmissão de infecções que poderão comprometer ainda mais a sua saúde, gerando inclusive a necessidade de cuidados intensivos (UNDABEITIA *et al.*, 2011).

As IRAS podem afetar diversos sistemas como respiratório, entérico, cutâneo, renal, neurológico isoladamente ou sistemicamente. Estudos sobre as infecções respiratórias hospitalares (IRH) mostram que as mesmas ocorrem em diversos grupos pacientes em taxas que variam de 11, 3% a 58% (ABDEL-WAHAB *et al.*, 2013; ASEMBERGIENE *et al.*, 2009; CHINCHA *et al.*, 2013; NAIR e NIEDERMAN, 2013). Alguns pacientes são considerados de maior risco para aquisição de tais infecções a exemplo de crianças, os imunodeprimidos e pacientes de qualquer idade em uso de suporte ventilatório nas unidades de terapia intensiva (UTI) onde taxa de pneumonia hospitalar é elevada e com alta letalidade (CECCATO, *et al.*, 2014; GUIMARÃES e ROCCO, 2006; MACHADO, 2009; MELSEN *et al.*, 2013).

A fim de se diagnosticar corretamente a ocorrência de uma IRAS, devem ser valorizadas informações oriundas da evidência clínica, derivada da observação direta do paciente ou do seu prontuário, resultados de exames laboratoriais (principalmente os que envolvem resultados microbiológicos e sorológicos) e de exames por imagem (BRASIL, 1998). Quando solicitados exames microbiológicos para saber qual o agente etiológico da IRAS, as bactérias e os fungos são rotineiramente pesquisados nos laboratórios de Microbiologia Clínica, sendo conhecida a importância destes agentes nas IH (ALANGADEN, 2011; BARROS *et al.*, 2012; CARDOSO *et al.*, 2013; EL-NAWAWY *et al.*, 2006; OTT *et al.*, 2013; PERLROTH *et al.*, 2007). No entanto, o papel dos vírus como responsáveis por estas infecções é pouco estudado no Brasil (ANVISA, 2013a). Estudos existentes relatam que os vírus atuam como agentes de IRAS em taxas que variam de 5% a 32%, destacando-se a participação daqueles transmitidos por via respiratória (DINIZ *et al.*, 2005; GOINS *et al.*, 2011; MARTINEZ e PUMAROLA, 2013; VU *et al.*, 2011).

Nesse contexto, este estudo irá destacar as infecções respiratórias agudas (IRA) de etiologia viral pela frequência em que ocorrem e por serem pouco estudadas. O estudo busca trazer mais informações clínicas e epidemiológicas sobre as infecções respiratórias agudas hospitalares causadas por vírus sincicial respiratório, adenovírus, influenza A e B, parainfluenza 1, 2, 3 e 4, metapneumovírus humano e coronavírus 229E, OC43, NL63 e HKU1, uma vez que estes agentes são responsáveis por surtos intra-hospitalares principalmente no período chuvoso quando circulam determinados vírus em seu período epidêmico e aumentam o número de detecção de outros que não são sazonais. A colaboração deste trabalho está em incentivar o uso de medidas de controle já conhecidas que diminuam a ocorrência de IRH na população pediátrica.

2 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA:

2.1 Um Breve Histórico das Infecções Hospitalares

Em meados do século XIX, o médico obstetra Ignaz Philipp Semmelweis (1818-1865) observou que havia uma elevada taxa de mortalidade materna por febre puerperal na enfermaria mais próxima aos laboratórios de autópsia e entre aquelas atendidas pelos

internos de Medicina, que chegava a 11,4%, enquanto que na enfermaria mais afastada e que o atendimento era realizado por parteiras a taxa era de 2,7%. Este médico criava hipóteses para a febre puerperal sem, no entanto, ter êxito. Mas um acidente mudaria o rumo de sua pesquisa, foi quando seu amigo após se cortar com um bisturi contaminado por restos cadavéricos adquiriu uma infecção fatal com as mesmas características das infecções das puérperas. Então o obstetra concluiu que a causa da elevada mortalidade era a contaminação das mãos dos médicos e dos estudantes que, após autopsiar iam realizar exames de toque e partos. Com isso ele declarou em 15 de maio de 1847 que todo médico e estudante deveriam lavar as mãos com solução de ácido clórico antes de entrar nas enfermarias e, através disso, a taxa de mortalidade caiu para 1,33%.

Contemporaneamente aos atos revolucionários do médico, em 1863, durante a Guerra da Crimeia, a enfermeira Florence Nightingale se destacou com suas formas de controle das infecções hospitalares relacionando que as doenças eram transmitidas por fatores ambientais (ar, água e solo). Em sua obra intitulada: “*Notas sobre enfermagem: o que é e o que não é*” são encontradas o registro de ações que envolviam limpeza, isolamento, cuidados individuais, dieta balanceada, redução do número de leitos por enfermaria, e janelas que permitissem a circulação do ar na instituição e que resultaram em uma redução na taxa de mortalidade de 35% para 15%. Em seu livro também se encontram orientações sobre registrar os óbitos dos pacientes como uma forma de controle da qualidade de assistência. Certamente, essa se constitui na primeira forma de referência sobre a vigilância onde era possível ver se as atividades executadas resultavam em êxito (COUTO, 2003). O pioneirismo destes dois profissionais permitiu o desenvolvimento de estratégias que iriam evoluir com o avanço dos conhecimentos, até então inexplorados, no campo da Microbiologia.

2.2 As Políticas Públicas e as Infecções Hospitalares

As IRAS são um dos maiores problemas de saúde pública enfrentados em todos os países, especialmente naqueles em desenvolvimento. O Centro de Controle e Prevenção de Doenças (CDC- *Center for Control Disease and Prevention*) dos Estados Unidos estima que um em cada 20 pacientes desenvolva IRAS (CDC, 2013). Os dados da incidência de IRAS no Brasil são imprecisos, visto que são provenientes principalmente da região Sudeste do país com destaque para São Paulo e Minas Gerais,

permanecendo as demais regiões com informações escassas (RULKA *et al.*, 2012). Em geral, os trabalhos abordam o impacto da IRAS em setores como UTI como taxa de mortalidade e quais os agentes etiológicos predominantes nestes casos com foco em bactérias ou fungos (BARROS *et al.*, 2012; NOGUEIRA *et al.*, 2009).

Apesar das políticas públicas voltadas para este problema, como a criação da Comissão de Controle de Infecções Hospitalares (CCIH) (BRASIL, 1993), da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) (BRASIL, 1999), e mais recentemente, da Comissão Nacional de Prevenção e Controle de Infecção Relacionada à Assistência a Saúde (CNPICIRAS) (ANVISA, 2012) muitos dados ressaltam as questões de fragilidade estrutural para o controle das IRAS. Um terço dos hospitais brasileiros não possui suporte de laboratório de microbiologia, sendo isso mais evidente na região Nordeste (46%) e menos na região Sudeste (24%) (ANVISA, 2013b). Além disso, foi observada a falta de estrutura em muitos destes laboratórios (COSTA *et al.*, 2013). Segundo dados disponíveis pela ANVISA, requisitos essenciais não são atendidos por todas as instituições, como ter a CCIH nomeada (76%), realizar vigilância epidemiológica (77%), possuir um programa de controle de IH (77%), realizar treinamentos específicos (44%) e aplicar medidas de contenção de surtos (33%) (ANVISA, 2013b).

2.3 A Relação entre os Vírus e as Infecções Respiratórias Hospitalares

As IRH podem ser causadas por bactérias, fungos, vírus e parasitas, sendo que atualmente as bactérias são os agentes mais frequentes, devido à existência de muitas espécies comensais que podem causar a infecção e pela utilização rotineira de métodos laboratoriais que permitem a identificação desses agentes (AMARAL *et al.*, 2009; OLIVEIRA *et al.*, 2007; RAGHAVENDRAN *et al.*, 2007). No que se refere aos vírus, a ausência de utilização de métodos de diagnósticos específicos de rotina na maioria dos hospitais subestima o papel destes agentes na etiologia dessas infecções (CIVARDI *et al.*, 2013; EIDELMAN *et al.*, 2009).

A facilidade de disseminação e o curto período de incubação da maioria infecções virais são fatores que contribuem para a ocorrência de IRH. As vias de transmissão dos vírus respiratórias são: a aérea (através de aerossóis), o contato direto com gotículas ou com fômites e superfícies contaminadas, como também mãos contaminadas de pacientes, médicos, outros profissionais de saúde e visitantes,

mostrando a falha na higienização das mãos (GRAF *et al.*, 2011; MANN *et al.*, 2006; van de MORTEL *et al.*, 2010). Aerossóis são pequenas partículas suspensas no ar, menores que 5 micrômetros (μm), produzidos durante tosse e espirros e podem ser disseminados por correntes de ar e inalados por hospedeiro susceptível mesmo a longas distâncias (TELLIER, 2009). As gotículas têm tamanho maior que 5 μm são geradas através da tosse, espirros, aspiração de secreções e conversação habitual podendo atingir a via respiratória alta, ou seja, mucosa das fossas nasais e mucosa da cavidade bucal.

Um paciente infectado com vírus respiratório representa um elevado risco para disseminação desse agente no ambiente hospitalar. Em condições ideais, os pacientes infectados por vírus respiratórios deveriam ser isolados, no entanto, a velocidade com que as IRH afetam os pacientes em uma mesma ala hospitalar (enfermaria pediátrica ou UTI, por exemplo) é bastante rápida o que dificulta a adoção de medidas para conter o avanço para outras alas (ASSIRI *et al.*, 2013; KIM *et al.*, 2009; LAU *et al.*, 2005).

Vírus de elevado grau de patogenicidade como os coronavírus relacionados à síndrome respiratória aguda grave e à síndrome respiratória do Oriente Médio (GUERY *et al.*, 2013), os vírus influenza A pandêmico H₁N₁ de 2009 (CARNEIRO *et al.*, 2010) e aviários H₅N₁ (SHU *et al.*, 2010) e H₇N₉ (SHI *et al.*, 2013) exigem uma identificação rápida e o isolamento dos pacientes infectados por eles. A pesquisa do agente responsável pelo surto é fundamental para a adoção de medidas de contenção da infecção.

A prevenção das IRH de etiologia viral é bastante conhecida e de simples execução como a lavagem das mãos e o uso de barreiras de proteção individuais (máscara, luvas e batas, por exemplo). Medidas específicas como a vacinação contra a influenza (JONGES *et al.*, 2012) e o uso profilático de anticorpos monoclonais como o palivizumabe que previne infecções pelo vírus sincicial respiratório (VSR) em crianças de grupos de risco para desenvolvimento de IRA graves por este vírus (AMERICAN ACADEMY OF PEDIATRICS, 2009) tem reduzido as taxas de morbidade e hospitalização referentes às infecções por esses dois vírus (KASSIS, 2010; MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2011; RICHARDS *et al.*, 2013; HOLLMEYER *et al.*, 2012).

2.4 Os Vírus Respiratórios

2.4.1 Generalidades dos vírus respiratórios

Os vírus respiratórios são patógenos cada vez mais significativos, dada a relativa facilidade com que eles se disseminam entre os hospedeiros susceptíveis e no ambiente, como também aos seus curtos períodos de incubação (geralmente entre um a oito dias).

Atualmente, são conhecidos mais de 15 vírus respiratórios que causam IRH em pacientes de qualquer faixa etária. Entre as famílias virais às quais pertencem espécies que causam IRH podemos citar: *Paramyxoviridae*, *Orthomyxoviridae*, *Coronaviridae*, *Picornaviridae*, *Adenoviridae* e *Parvoviridae* (ANDRES *et al.*, 2012; DURIGON *et al.*, 2010; EIDELMAN *et al.*, 2009; GOINS *et al.*; 2008; STEINER *et al.*, 2012).

A família *Paramyxoviridae* possui quatro gêneros de interesse para este estudo: *Pneumovirus*, cujo representante é o VSR; *Respiravirus*, que são os parainfluenza (HPIV) 1 e 3; *Rubulovirus*, os HPIV- 2 e HPIV- 4, e o *Metapneumovirus*, o metapneumovírus humano (MPVh). Estes vírus tem como material genético o ácido ribonucléico (RNA) de polaridade negativa não-segmentado, são envelopados e com 100 a 300 nanômetros (nm) de diâmetro (LAMB e PARKS, 2007).

O adenovírus humano (ADh) pertence à família *Adenoviridae* e ao gênero *Mastadenovirus*. Estes vírus são desnudos, com capsídeo icosaédrico de 70 a 90 nm de diâmetro contendo em seu interior uma fita de DNA linear. Até o momento, 54 sorotipos foram descritos (HARRACH *et al.*, 2011) e diferentes genótipos podem ser distinguidos dentro de cada sorotipo (ECHEVARRÍA, 2008).

Os vírus influenza A, B e C são representantes da família *Orthomyxoviridae*, gênero *Influenzavirus* que possuem como material genético RNA de polaridade negativa segmentado. A importância clínica e epidemiológica das infecções pelo vírus influenza tem sido relacionada apenas aos tipos A e B. O material genético segmentado permite a ocorrência de alterações menores (*drifts*) ou maiores (*shifts*) no genoma viral, sendo as primeiras responsáveis pelas epidemias causadas pelos vírus influenza A e B e as segundas pelas pandemias causadas somente pelo vírus influenza A. No envelope lipídico existem três proteínas: a hemaglutinina (HA), a neuraminidase (NA) e a proteína de matriz (M2). A diversidade antigênica de HA e NA permite a subtipagem dos vírus influenza A. Existem 17 tipos de HA (H1 a H17) e 10 NA (N1 a N10) identificadas (CDC, 2012). Todos os subtipos foram isolados de aves onde se replicam

(SAKURAI e SHIBASAKI, 2012). Seis tipos de HA (H1, H2, H3, H5, H7 e H9) e três NA (N1, N2 e N7) foram identificados causando infecção em humanos, mas apenas três subtipos de HA (H1, H2 e H3) e dois subtipos de NA (N1 ou N2) mantiveram-se em circulação sustentada em humanos depois da introdução por ocasião de pandemias (SIMONSEN, 2000; ANVISA, 2013a). Em um único hospedeiro pode ocorrer infecção por diferentes subtipos virais, como ocorreu em 2009, quando cepas humana, aviária e suína recombinaram geneticamente entre si em suínos gerando um novo subtipo de vírus, o influenza H1N1 pandêmico (NISHIYAMA *et al.*, 2010; POULAKOU *et al.* 2011). Vários sistemas de vigilância distribuídos no mundo estão em constante estado de alerta para conter qualquer ameaça provinda desses agentes.

Os coronavírus humanos (CoVH) pertencem à família *Coronaviridae*, gênero *Coronavirus*. Os vírions são partículas esféricas cujo core é envolvido por envelope lipoprotéico e tem de 100 a 160 nm de diâmetro. Possuem um genoma de RNA de fita simples não segmentada e de polaridade positiva. (LAI *et al.*, 2007). O CoVH é conhecido por causar resfriado comum, sendo descritos dois CoVH até 2002: o 229E (HAMRE & PROCKNOW, 1966) e o OC43 (McINTOSH *et al.*, 1967). As pesquisas intensificaram-se a partir de 2003 após a associação de um surto de síndrome respiratória aguda grave (SARS- *severe acute respiratory syndrome*) ocorrida em 2002 na China causada por um novo coronavírus, o SARS- CoVH (DROSTEN *et al.*, 2003). Desde então foram descobertos mais três CoVH: o NL63 (van der HOEK *et al.*, 2004), o HKU1 (WOO *et al.*, 2005) e o MERS (ZAKI *et al.*, 2012).

O rinovírus (RVH) e o bocavírus humanos (BoVH) não foram pesquisados neste estudo, mas devido a sua importância relatada na literatura como causadores de IRH (CALVO *et al.*, 2008; DURIGON *et al.*, 2010; STEINER *et al.*, 2012; ZENG *et al.*, 2010), suas características e dados epidemiológicos foram descritas. O RVH pertence à família *Picornaviridae* e gênero *Rhinovirus* (ICTV database, 2013) e mais de 100 sorotipos foram identificados através do método de soro-neutralização. São desnudos com genoma de RNA de fita simples, não segmentado e de polaridade positiva (TURNER e COUGH, 2007). O BoVH é classificado como membro da família *Parvoviridae* e gênero *Bocavirus*, sendo a segunda espécie conhecida de parvovírus patogênico para os seres humanos. Os BoVH são pequenos e não envelopados possuem nucleocapsídeo icosaédrico com diâmetro de 18 a 26 nm que contém uma única molécula linear de DNA com polaridade positiva (ALLANDER *et al.*, 2005). No Quadro 2 encontram-se as principais características dos vírus respiratórios.

QUADRO 01: Classificação taxonômica e características dos vírus respiratórios envolvidos em infecções respiratórias agudas hospitalares.

Família	Gêneros	Vírus	Características	Referências
<i>Paramyxoviridae</i>	<i>Pneumovirus</i> <i>Respirovirus</i> <i>Rubulavirus</i> <i>Metapneumovirus</i>	Vírus sincicial respiratório, Vírus parainfluenza 1 e 3 Vírus parainfluenza 2 e 4 Metapneumovírus	RNA linear não segmentado de polaridade negativa Envelopado	Lamb e Parks, 2007
<i>Orthomyxoviridae</i>	<i>Influenzavirus A</i> , <i>B</i> <i>C</i>	Subtipos humanos: H ₃ N ₂ e H ₁ N ₁	RNA linear segmentado de polaridade negativo Envelopado	Palese e Shaw, 2007
<i>Coronaviridae</i>	<i>Alphacoronavirus</i> <i>Betacoronavirus</i>	CoVH-229E, -OC43, -NL63 -HKU1, SARS-CoVH, MERS-CoVH	RNA fita simples polaridade positiva Envelopado	Lai, Pearlman e Anderson, 2007
<i>Picornaviridae</i>	<i>Enterovirus</i>	Espécies: A B C	RNA de fita linear Polaridade positiva Não envelopado	Arden e Mackay, 2010 ICTV, 2013
<i>Adenoviridae</i>	<i>Mastadenovirus</i>	Adenovirus humano espécies de A a G	DNA de fita linear dupla Não envelopado	Harrach <i>et al.</i> , 2011
<i>Parvoviridae</i>	<i>Parvovirus</i>	Bocavírus humano espécies de 1, 2, 3 e 4	DNA de fita simples Não envelopado	Allander, 2008

2.4.2 Transmissão viral

A transmissão ocorre por meio de aerossóis ou gotículas contendo as partículas virais ou através do contato pessoa-a-pessoa resultando na inoculação direta de secreção na mucosa nasal ou na conjuntiva de um hospedeiro susceptível ou mesmo com a auto-inoculação em que o paciente transfere os vírus das mãos para as mucosas. Outra forma de aquisição de partículas virais é através de fômites e de superfícies que podem ser contaminados com o vírus através do contato direto com secreções corporais, com as mãos e com aerossóis formados através da fala, espirros e tosse (BONNE e GERBA, 2007).

A viabilidade dos vírus nos fômites é influenciada por características do próprio fômite: presença de poros; características virais: presença ou ausência de envelope; e fatores extrínsecos: temperatura e umidade. Os vírus são parasitas obrigatórios, mas podem manter um nível de infectividade no fômite por diferentes períodos, de horas até vários dias. As variações na viabilidade dos vírus dependem das características da cepa e da família a qual pertence. Os vírus envelopados como o VSR podem ser infectantes por até oito horas em bancadas e cinco horas em luvas de látex; o influenza A, o parainfluenza e o coronavírus conseguem ficar viáveis, em média, por até 72 horas, 12 horas e 10 horas em superfícies metálicas (BONNE e GERBA, 2007), respectivamente e por até 25 minutos em pele das mãos e do rosto (CHAN e TAN, 2005; HALL, 2007). Diferente deste, os vírus desnudos como o adenovírus são muito mais resistentes podendo ficar de 15 a 30 dias em bancadas de aço (BONNE e GERBA, 2007). O Quadro 3 resume alguns ensaios realizados para analisar a viabilidade viral em superfícies e fômites em condições de temperatura e umidade.

Vírus	Temperatura (°C)	Umidade (%)	Fômites ou superfície	Sobrevivência em horas (h) ou dias (d)
Vírus sincicial respiratório	22 – 25	35-50	Bancada de madeira	8 h
			Luvas	5 h
			Lenço de tecido	2,5 h
Adenovírus humano	4	85-90	Alumínio	15 d
	20	45-55	Papel	> 30 d
Influenza A e B	27,8 – 28,3	35-40	Aço inoxidável	72 h
			Revista, plástico	48 h
			Pijamas e lenço de tecido	24 h
Vírus Parainfluenza-2	22	Não especificado	Aço inoxidável	10 h
			Jaleco	6 h
			Tecido do rosto	2 h
Rinovírus	22	15 - 85	Aço inoxidável	1 d
Coronavírus- 229E	21	55-70	Alumínio e compressas	12 h
			Luvas de látex	8 h
Coronavírus- OC43	21	55-70	Alumínio	3 h
			Compressas e luvas	2 h

Fonte: Adaptado de BONNE, S.A.; GERBA, C.P. *Applied and Environmental Microbiology*, v. 76, n. 6, p. 1687-96, 2007

Evidências apontam que o ambiente contaminado por estes agentes constitui um importante veículo de transmissão. Um estudo da década de 80 com enfermeiras voluntárias e crianças infectadas com VSR mostrou que o vírus é transmitido através de fômites e contato direto entre as pessoas, ou seja, somente as enfermeiras que tocaram nas crianças ou em objetos é que desenvolveram a infecção mostrando que a transmissão do agente por contato direto com secreções pode ser mais eficaz do que pela via respiratória (HALL, 1981). Em 1995, foi relatado um surto hospitalar por influenza A entre pacientes idosos e comprovaram que transmissão ocorreu devido às mãos dos médicos e das enfermeiras e aos artefatos médicos como estetoscópio contaminados (MORENS e RASH, 1995). Esses dados mostram a necessidade de uma dose mínima viral que é definida como aquela capaz de infectar até 50% das células em cultura (TCID₅₀, *tissue culture infective dose infecting 50% of the cells*) que seja capaz de infectar um hospedeiro e entre os vírus respiratórios pode haver diferenças de dosagens, por exemplo, o rinovírus pode infectar com apenas 1 TCID₅₀ e o parainfluenza com 80 TCID₅₀ (BARKER, 2001).

Estes estudos apontam atitudes simples e de baixo custo como o uso de máscaras e luvas, a descontaminação de objetos médicos (estetoscópio e termômetro) e das superfícies devem ser incentivadas por ser uma forma bastante eficaz de combate a IRH (CHAN e TAN, 2005; BUNYAN *et al.*, 2013). O processo de descontaminação deve ser baseado na prevenção, com o uso de substâncias virucidas de amplo espectro ou de controle e mais específica quando se conhece o agente. Os vírus envelopados são facilmente inativados com soluções alcoólicas e detergentes, do contrário os vírus desnudos são mais resistentes e se faz necessário o uso de formaldeído e hipoclorito de sódio (FLOMENBERG, 2009).

Estes procedimentos devem ser intensificados principalmente durante o período epidêmico que é conhecido para alguns vírus como o VSR e o influenza A, pois enquanto as IRAS causadas por outros microorganismos acontecem durante o ano todo, as de natureza viral possuem período sazonal, com pico de incidência variando de acordo com o vírus analisado assim como a região geográfica. Os surtos hospitalares causados por estes agentes refletem a circulação durante o período epidêmico daquele vírus na comunidade (HARVALA *et al.*, 2012; JONGES *et al.*, 2012; SIMON *et al.*, 2008). Aproximadamente 20% dos casos de pneumonia nosocomial são de etiologia viral e 70% destas enfermidades são causadas pelo VSR, influenza, adenovirus e HPIV (GOINS *et al.*, 2008).

2.5 Características virais específicas

2.5.1 Vírus sincicial respiratório

O vírus sincicial respiratório é agente viral mais detectado em IRA tanto no ambiente hospitalar como na comunidade (MANJARREZ *et al.*, 2003). O VSR é responsável pela maioria dos episódios de bronquiolite (LEUNG *et al.*, 2005) e pneumonia (ALONSO *et al.*, 2012) antes dos dois anos de vida (MOURA *et al.*, 2013) e está relacionado com o aumento no número de hospitalizações na infância (NAIR *et al.*, 2010) e óbitos (SHAY *et al.*, 2001). No período de circulação viral de 20% a 40% das hospitalizações são causadas por IRA onde o VSR foi detectado (DALAMON *et al.*, 1999; EIDELMAN *et al.*, 2009) e é nesse momento que crianças estão em risco de adquirir IRH por este vírus, aproximadamente, de 1 a 2% de todas as infecções causadas pelo VSR na infância são adquiridas no ambiente hospitalar (SIMON *et al.*, 2008).

O período epidêmico do VSR varia de acordo com a região do globo. Nos países do hemisfério Norte é durante o inverno (STENSBALLE *et al.*, 2003), na América do Sul a latitude e o clima dos países influenciam a circulação dos vírus, na Argentina os meses de circulação é de maio a setembro (ANDRES *et al.* 2012). No Brasil, devido à sua dimensão continental, existem diferenças no padrão de circulação viral, em cidades do Nordeste, por exemplo, o vírus pode ser detectado nos meses que correspondem ao verão com chuvas sendo que o pico de atividade pode diferir, por exemplo, em Fortaleza, o pico ocorre em nos meses de março, abril e maio (MOURA *et al.*, 2006), enquanto que em Salvador, maio, junho e julho (MOURA *et al.*, 2003a). Apesar de características climáticas diferentes, em Uberlândia, cidade localizada no Sudeste, o vírus circula em período semelhante às citadas anteriormente nos meses de fevereiro a agosto (CALEGARI *et al.*, 2005), mas diverge quando comparadas a outras cidades do sudeste onde o vírus circula no inverno e na primavera (GARDINASSI *et al.*, 2012).

A incidência das IRH causadas por este agente em diferentes regiões do mundo não é bem esclarecida, mas é conhecido que a infecção por VSR em crianças com doença cardíaca congênita, pneumopatia crônica ou prematuras e é bastante relevante, pois a doença evolui de forma grave, por vezes resultando em óbito (ANDRES *et al.*, 2012; SHAY *et al.*, 2001). A realização de testes diagnósticos específicos para identificar o vírus diminui a frequência de IRH causada pelo VSR como mostra um

estudo que reduziu de 16,5% para 7,2% os casos positivos para este vírus no hospital (KARANFIL *et al.*, 1999).

2.5.2 Vírus Parainfluenza 1, 2, 3 e 4

Os vírus parainfluenza (HPIV- *human parainfluenza virus*) estão incluídos entre os mais importantes patógenos do trato respiratório, destacando-se como agentes de IRA associados a hospitalizações (WHO, 2009). A frequência dos HPIV é em torno a 7% de todos os casos de IRA (AMARAL, 2009; LIU *et al.* 2013) e até 17,4% nos casos positivos para algum vírus (ARRUDA *et al.*, 1991; HENRICKSON, 2003; MOURA *et al.*, 2003b; REED *et al.*, 1997). Baseado em características genotípicas e antigênicas, quatro sorotipos (HPIV- 1 a 4) são conhecidos. O HPIV-4 é dividido em dois subtipos, 4A e 4B, com testes de neutralização e inibição da hemaglutinação. Dentre os quatro tipos de HPIV, o HPIV- 3 é o mais frequentemente identificado principalmente em crianças (AMARAL, 2009; REN *et al.*, 2011;), embora Arruda *et al.* (1991) em estudo conduzido em Fortaleza tenha identificado mais o HPIV-2. O padrão sazonal varia entre os HPIV: HPIV-1 e HPIV-2 costumam ocorrer em biênios (REED *et al.*, 1997; FRY *et al.*, 2006); o HPIV-3 que no Brasil possui sazonalidade já descrita com pico de atividade em setembro, outubro e novembro (AMARAL, 2009; FÉ *et al.*, 2008) e em abril a junho em país do hemisfério Norte (FRY *et al.*, 2006); o HPIV- 4 devido aos poucos achados ainda não foi estabelecida sazonalidade (VACHON *et al.*, 2006).

Dentre eles o tipo menos identificado é o HPIV- 4 que não consta no painel de rotina para pesquisa de vírus respiratório podendo assim ser justificada sua menor detecção (BILLAUD *et al.*, 2005), no entanto estudos sorológicos mostram que a maioria das crianças entre seis e 10 anos possuem anticorpos contra este vírus mostrando que são necessários testes mais sensíveis como da reação em cadeia da polimerase para avaliar a real incidência na população (AGUILAR *et al.*, 2001; TEMPLETON *et al.*, 2005). O HPIV- 4 é associado à IRA branda, mas também pode causar pneumonia (LAU *et al.*, 2009; MIALL *et al.*, 2002; REN *et al.*, 2011).

As síndromes clínicas causadas por HPIV são semelhantes entre si (REED *et al.*, 1997), porém alguns dos seus tipos tem associação com síndromes clínicas específicas, por exemplo, a laringotraqueobronquite (crupe) sendo associada principalmente ao HPIV-1, a bronquiolite e a pneumonia ao HPIV- 3 (HENRICKSON, 2003).

No ambiente hospitalar é comum a ocorrência de surtos por HPIV em unidades de pediatria (LAU *et al.*, 2005). A agilidade em se identificar o agente facilita a implantação de medidas de controle para impedir o avanço da doença para outros pacientes de alto risco e a biologia molecular pode ser muito útil para esta finalidade (HARVALA *et al.* 2012; SYDNOR *et al.* 2012), pois a não contenção do vírus pode resultar em surto prolongado envolvendo vários paciente e por período de tempo indeterminado (NICHOLS *et al.*, 2004).

2.5.3 Metapneumovírus humano

O metapneumovírus humano (MPVh) foi descoberto em 2001 (van den HOOGEN *et al.*, 2001) e desde então tem sido identificado em todo mundo sendo que observou-se que uma proporção significativa de infecções são causadas por este vírus, variando em diferentes estudos com taxas de detecção de 2,3% a 31,5% (ABERLE *et al.*, 2010; BASTIEN *et al.*, 2003; BOIVIN *et al.*, 2002; BOUSCAMPBART-DUCHAMP *et al.*, 2005; EBIHARA *et al.*, 2005; GRAY *et al.*, 2006). No Brasil, estas taxas variam entre 2,4% a 24% (ALBUQUERQUE *et al.*, 2009; CUEVAS *et al.*, 2003; DEBUR *et al.*, 2007; OLIVEIRA *et al.*, 2009; THOMAZELLI *et al.*, 2007).

O período sazonal do MPVh apresenta-se variável de acordo com a área geográfica. Em países do hemisfério Norte, o vírus circula predominantemente no final do outono e no inverno com variações no pico de atividade, por exemplo, no Canadá é em fevereiro e março (BASTIEN *et al.*, 2003), na França, em dezembro e janeiro (BOUSCAMPBART-DUCHAMP *et al.*, 2005), na Coreia do Sul nos meses de setembro a dezembro (KIM *et al.*, 2010). Na América do Sul ele foi detectado durante a primavera, meses de setembro a dezembro em estudo realizado na Argentina (GALIANO *et al.*, 2004) e no Chile (LUCHSINGER *et al.*, 2005) e no Brasil varia com casos nos meses de inverno e primavera (OLIVEIRA *et al.*, 2009; THOMAZELLI *et al.*, 2007) como também durante o ano todo de acordo com a área estuda (RIBEIRO, 2008).

A maioria das infecções comunitárias causadas por MPVh são leves ou moderadas e, em alguns casos, pode ser necessária a hospitalização devido a complicações (ABED e BOIVIN, 2008; EGLI *et al.*, 2012; GHATTAS e MOSSAD, 2012). Em 2009 foi relatado um surto hospitalar que envolveu 15 crianças com

neoplasia hematológica que adquiriram o vírus de outras duas admitidas com IRA comunitária. Estes pacientes foram diagnosticados com pneumonia ou bronquiolite, sugerindo que as complicações por MPVh ocorrem naqueles que possuem comorbidades (KIM *et al.*, 2009). A ausência deste agente nos painéis de diagnósticos virais dificulta a rápida identificação deste agente como responsável pela IRH elevando o número de infectados (TU *et al.*, 2009; WU *et al.*, 2013).

2.5.4 Adenovírus humanos

Os ADh são associados a diversas síndromes clínicas além da IRA, como conjuntivite (CDC, 2013) e gastroenterite (FLOMENBERG, 2009). Sua taxa de detecção causando IRA na comunidade é em torno, de 2,0% a 12% (ABD-JAMIL *et al.*, 2010; CAI *et al.*, 2014; KWON *et al.*, 2014; LUIZ *et al.*, 2010; VERANI *et al.*, 2013). A progressão das IRA geralmente necessita de mais cuidados e resulta em hospitalização, principalmente em crianças, sendo identificado em 14,3% a 72,9% destes casos (GRAY *et al.*, 2007; LEE *et al.*, 2010; KWON *et al.*, 2014; LONNGREN *et al.*, 2013). Infecções graves por ADh podem ocorrer em pacientes imunocompetentes e estão associadas ao genótipo 7 (LAI *et al.*, 2013; POTTER *et al.*, 2012; TANG *et al.*, 2011). Além disso, já foi observado que as crianças com infecção devido ao ADh desenvolvem sequelas pulmonares crônicas como a bronquiolite obliterante em 40 a 60% dos casos (HONG *et al.*, 2001; CASTRO-RODRIGUEZ *et al.*, 2006).

Os ADh são detectados durante o ano todo e não possuem período epidêmico definido, mas um aumento no número de casos por este agente podem ser evidenciadas em alguns meses (ABBAS *et al.*, 2013; CABELLO *et al.*, 2006; HERRERA-RODRIGUEZ *et al.*, 2007). Um estudo comparativo entre IRA causadas por ADh em população pediátrica residente no Reino Unido e outra na África do Sul mostrou que países em desenvolvimento apresentam maiores taxas de detecção deste vírus e diferenças expressivas na taxa de mortalidade 17% na África do Sul versus 4% no Reino Unido (LONNGREN *et al.*, 2013).

O ADh por não apresentar sazonalidade podendo causar IRH em qualquer época do ano. No ambiente hospitalar quando o paciente apresenta alguma co-morbidade como ter neoplasia ou ser transplantado, a doença pode progredir para pneumonia grave e evoluir para o óbito. Os estudos que relataram surtos hospitalares causados pelo ADh são escassos, apesar disso, em um estudo fica claro que no ambiente hospitalar, o ADh

infecta crianças e o curso clínico da doença é bastante variável sendo que 23% apresentaram sintomas moderados a graves e 4% foram a óbito (REBELO-DE-ANDRADE *et al.*, 2010; LONNGREN *et al.*, 2013).

2.5.5 Influenza A e B

Os vírus influenza A são importantes devido a sua associação com epidemias e pandemias. Estes vírus são alvo de muitas pesquisas e a vigilância é constante porque o surgimento de uma nova cepa põe a população em sinal de alerta para o risco de uma pandemia. Em 2009, um alerta de uma cepa identificada como H1N1 causou a primeira pandemia deste milênio resultando em uma grande variedade de estudos (LINDBLADE *et al.*, 2010; NISHIYAMA *et al.*, 2010; POULAKOU *et al.* 2011).

O vírus influenza A é um patógeno frequente na população e possui período epidêmico bem caracterizado em todo o mundo. A frequência deste vírus é elevada de 6,5% a 73,5% (BONFIM *et al.*, 2011; SIMMERMAN *et al.*, 2009) e apesar de comumente causar IRA branda, em extremos de idade pode causar pneumonias (SIMMERMAN *et al.*, 2009). Nas regiões temperadas, a epidemia pelo influenza A e B ocorre ao longo do inverno, com data de início incerta (SHEK e LEE, 2003), enquanto nas intertropicais o vírus pode ocorrer de forma aleatória ao longo do ano (CABELLO *et al.*, 2006). Em regiões tropicais o período sazonal ocorre nos meses de maior pluviosidade (MOURA *et al.*, 2009; KATZ *et al.*, 2012; McANERNEY *et al.*, 2012).

De forma semelhante ao VSR, o influenza circula no ambiente hospitalar em determinados meses do ano à medida que ocorrem internações em decorrência de infecções causadas por este agente (HORCAJADA *et al.*, 2003). Em pacientes de risco, corresponde a elevadas taxas de morbidade e mortalidade (MALAVAUD *et al.*, 2001; MEJÍA *et al.*, 2012). Durante a pandemia de 2009, a vigilância foi intensificada sendo encontrada uma incidência de 5,2% de casos positivos para influenza pandêmico nas crianças em um estudo no Brasil (CARNEIRO, 2010). Para combater este vírus uma vacina contendo cepas H1N1 pandêmico, H3N2 sazonal e influenza B é distribuída a população de risco, certamente a eficácia da vacina é comprovada por poucos relatos de surtos de influenza intra-hospitalar atualmente (JONGES *et al.*, 2012).

2.5.6 Coronavírus humanos

Os coronavírus (CoVH) são globalmente distribuídos (BASTIEN *et al.*, 2005; KON *et al.*, 2012; VABRET *et al.*, 2005; van der HOEK *et al.*, 2005; WOO *et al.*, 2005; ZHAO *et al.*, 2008). Contudo, existem diferenças na frequência da detecção dos diversos coronavírus conforme cada região e período estudado (GAUNT *et al.*, 2010; GERNA *et al.*, 2007; SLOOTS *et al.*, 2006). No Brasil, os trabalhos sobre CoVH apontam que o vírus circula na comunidade em frequência que varia de 1,2% a 11.5% (ALBUQUERQUE *et al.*, 2012; CABEÇA *et al.*, 2012; FILHO *et al.*, 2011).

O CoVH- 229E e CoVH- OC43, agora chamados de betacoronavirus 1 (ICTV, 2011), foram os primeiros coronavírus humanos identificados, sendo associados, desde a década de 60, às infecções leves do trato respiratório superior. A posterior descoberta dos novos membros infectando humanos, o SARS-CoVH, em 2003 (DROSTEN *et al.*, 2003), o CoVH-NL63 em 2004 (van der HOEK *et al.*, 2004) e HKU1 em 2005 (WOO *et al.*, 2005) e o MERS-CoVH (ZAKI *et al.*, 2012) levou a diversos estudos na tentativa de entender as características clínicas das infecções causadas por coronavírus (ESPER *et al.*, 2005; FOUCHIER *et al.*, 2004; PEIRIS, *et al.*, 2003; WOO *et al.*, 2005).

Esses vírus tem sido relacionados a diversas doenças do trato respiratório inferior como bronquite, bronquiolite, pneumonia e crupe (TALBOT *et al.*, 2009a, 2009b; VABRET *et al.*, 2003; van ELDEN *et al.*, 2004; van der HOEK *et al.*, 2005). Essas infecções acometem principalmente crianças (ESPOSITO *et al.*, 2006; GERNA *et al.*, 2006; TALBOT *et al.*, 2009a). Pode ser observado uma maior detecção de CoVH em pacientes que apresentavam alguma co-morbidade como cardiopatia (24,6%) ou transplantados de medula óssea (24,3%) (CABEÇA, *et al.*, 2013b).

O CoVH já foi relatado causando surtos de IRH em unidades pediátricas (GAGNEUR *et al.*, 2002) e de terapia intensiva (GAGNEUR *et al.*, 2002; SIZUN *et al.*, 1995) e envolvendo profissionais de saúde (REYNOLDS *et al.*, 2006). O vírus no ambiente hospitalar causa a SARS e tem elevada taxa de morbidade e mortalidade entre os pacientes e os membros da equipe médica. Um surto ocorrido em 2003, em Taiwan, resultou em 10 mortes e neste mesmo ano vários outros hospitais de províncias próximas foram atingidos. No total, 347 casos foram confirmados e 37 mortes associadas ao vírus (TSAI *et al.*, 2008). Recentemente, o MERS-CoVH, também já foi associado a surtos hospitalares (ASSIRI *et al.*, 2013; GUERY *et al.*, 2013).

2.5.7 Rinovírus humano

Os RVH são divididos em três espécies: A, B e C. Os RVH-A possuem 74 sorotipos, os RVH-B, 25 sorotipos e os RVH- C, 10 sorotipos (ARDEN e MACKAY, 2010). O sorotipo C foi o último descoberto (BRIESE, 2008) e foi relacionado à IRA grave, à exacerbação da asma (JACKSON, 2010; BIZZINTINO *et al.*, 2011) e da fibrose cística (ALMEIDA *et al.*, 2010).

Quanto à sazonalidade, o RVH pode ser detectado durante todo o ano em regiões de clima tropical (ARRUDA, 1991; ARDEN *et al.*, 2006), mas nas de clima temperado no hemisfério Norte, o pico de atividade do RVH ocorre no outono (ARRUDA, 1997). Além disso, a circulação de determinados sorotipos podem estar relacionados à estação do ano (ARDEN *et al.*, 2006).

O RVH tem sido associado a diversas síndromes clínicas, entre elas bronquiolite e pneumonia em crianças menores de cinco anos sendo relatada a progressão destas doenças com a necessidade de hospitalização (EL-SAHLY *et al.*, 2000; MESSACAR *et al.*, 2013) ventilação mecânica (CHOI *et al.*, 2012) e mortalidade (GHOSH *et al.*, 1999).

Embora as IRH causadas por RVH não sejam consideradas um problema substancial como as causadas pelo VSR e o influenza em alas pediátricas, prematuros e crianças com doenças crônicas ou imunossuprimidas podem desenvolver sequelas (GOLDMANN, 2001; STEINER *et al.*, 2012). O vírus ainda pode estar associado a casos assintomáticos em profissionais de saúde o que podem transmitir para crianças de alto risco (CAMARGO *et al.*, 2012).

2.5.8 Bocavírus humano

Após o sua descoberta na Suécia, o BoVH tem sido detectado frequentemente em todo o mundo (ALLANDER *et al.*, 2005), variando de 2% a 19% em amostras clínicas de crianças com infecção respiratória (ARNOLD *et al.*, 2006; BASTIEN *et al.*, 2006; CHOI *et al.*, 2006; FOULONGNE *et al.*, 2006; LIN *et al.*, 2007; BEZERRA *et al.*, 2011; ALBUQUERQUE *et al.*, 2009).

Quanto à sazonalidade, na avaliação global, não existe uma distribuição regular sazonal. Em países de clima temperado, uma elevada prevalência do BoVH durante os meses de inverno (ALLANDER *et al.*, 2005; SMUTS e HARDIE, 2006), outono

(KESEBIR *et al.*, 2006) e primavera (ARNOLD *et al.*, 2006). No Brasil, dois estudos realizados na região Sudeste apontam que o vírus apresenta pico de atividade em abril e início do outono e inverno (GAGLIARDI *et al.*, 2009; VALADARES, 2010), e ainda pode apresentar distribuição uniforme durante todo o ano (BASTIEN *et al.*, 2006).

O BoVH está associado a IRA, simbilância e pneumonia, e pode ser detectado com outros vírus respiratórios (ALLANDER *et al.*, 2005; 2008; CHOI *et al.*, 2006; KAHN, 2008; KESEBIR *et al.*, 2006). Embora o BoVH tenha sido identificado entre crianças na comunidade, sua frequência em IRH é pouco reportada. Em um estudo chinês, o BoVH foi um agente viral comum na população de estudo com 19,2% de casos positivos (ZENG *et al.*, 2010). Estudo semelhante detectou o vírus em 14% das amostras (KESEBIR *et al.*, 2006). No Brasil, foi detectado em 10,7% sendo o terceiro mais detectado depois do ADh e do VSR (DURIGON *et al.*, 2010).

3 PERGUNTAS DE PARTIDA

1. Qual a frequência de detecção dos vírus sincicial respiratório, adenovírus, influenza A e B, parainfluenza 1, 2, 3 e 4, metapneumovírus humano e coronavírus 229E, OC43, NL63, HKU1 em IRH na população de estudo?
2. Existe relação entre a circulação intra-hospitalar dos vírus acima citados com os circulantes na comunidade?
3. Quais as características clínicas e epidemiológicas das IRH causadas pelos vírus citados?

4 HIPÓTESES

1. A taxa de detecção dos vírus pesquisados é elevada mostrando a importância dos mesmos como causadores de IRH na população de estudo.
2. A detecção dos vírus sincicial respiratório, adenovírus, influenza A e B, parainfluenza 1, 2, 3 e 4, metapneumovírus humano e coronavírus 229E, OC43, NL63 e HKU1 em IRH está associada com a período epidêmico dos mesmos, ou seja, quando estão circulando na comunidade.
3. As infecções respiratórias hospitalares causadas pelos vírus acima citados apresentam características clínicas e epidemiológicas semelhantes entre si.

5. OBJETIVOS

5.1 Objetivo geral

Conhecer a frequência, as apresentações clínicas, fatores de risco e co-morbidades e consequências das IRH virais na população de estudo.

5.2 Objetivos específicos

1. Descrever a frequência dos vírus sincicial respiratório, adenovírus, influenza A e B, parainfluenza 1, 2, 3 e 4, metapneumovírus e coronavírus 229E, OC43, NL63, HKU1, nas IRH;
2. Identificar se há ou não relação entre a circulação viral intra-hospitalar com o período epidêmico dos vírus na comunidade;
3. Comparar as características clínicas das IRH causadas pelos vírus já citados.
4. Descrever fatores de risco e co-morbidades relacionados à ocorrência de IRH.
5. Descrever um surto causado por parainfluenza- 1.

6 MATERIAIS E MÉTODOS

6.1 Tipo de estudo

Quantitativo, descritivo, analítico e prospectivo, realizado por um período de 12 meses (janeiro a dezembro de 2013).

6.2 Local do estudo

O Hospital Infantil Albert Sabin (HIAS) é um órgão da administração pública estadual, subordinado à Secretaria da Saúde do Estado do Ceará, que tem como missão: “prestar assistência terciária à criança e ao adolescente, de forma segura e humanizada, sendo instituição de ensino e pesquisa”.

O HIAS possui nível de atenção terciária em pediatria, sua atuação contempla emergência clínica e cirúrgica, procedimentos de alta complexidade em oncologia, neurocirurgia, cirurgia cardíaca e cirurgia crânio-facial, além de unidades de terapia intensiva e unidades neonatais de médio e alto risco. Com diferencial de atuação em 26 especialidades médicas e 35 serviços de apoio assistencial, o HIAS conta com 317 leitos hospitalares, dos quais 50 são de internação domiciliar.

6.3 Conceitos e definições

A definição de IRAS utilizada foi de acordo com o Ministério da Saúde (MS), Portaria MS nº 2616 de 12/05/1998 como “aquela adquirida após 72 horas da admissão do paciente e que se manifeste durante a internação ou após a alta, quando puder ser relacionada com a internação ou procedimentos hospitalares”.

A definição de IRAS do sistema respiratório foi baseada no manual Critérios de Diagnósticos de Infecção Relacionada à Assistência à Saúde (Anvisa, 2013c) onde caracteriza as IRH em altas e baixas segundo os critérios:

- **IVAS:** o paciente tem 02 (dois) ou mais dos seguintes sinais e sintomas sem nenhuma outra causa associada:
 - febre (temperatura axilar $> 38^{\circ}\text{C}$), dor de garganta, tosse, rouquidão, eritema ou exsudato faríngeo purulento associado a pelo menos 01 (um) dos critérios abaixo:
 - a. cultura positiva de microorganismos do sítio de infecção;

- b. hemoculturas positivas;
- c. antígeno positivo no sangue ou secreções faríngeas;
- d. IgM positivo ou aumento de 4 X IgG pareado para o patógeno;
- e. diagnóstico de infecção respiratória alta, estabelecido pelo médico assistente.

- Pneumonia:

-Piora da troca gasosa (ex. Piora da relação PaO₂/FiO₂

-aumento da necessidade de oxigênio ou aumento dos parâmetros ventilatórios) + 3 Dos parâmetros abaixo:

- Instabilidade térmica (temp. Axilar > de 37,5 °C ou < que 36,0 °C) sem outra causa conhecida;
- Mudança do aspecto da secreção traqueal, aumento da secreção respiratória ou aumento da necessidade de aspiração e surgimento de secreção purulenta;
- Sibilância, roncos;
- Bradicardia (< 100 batimentos/min) ou taquicardia (>160 batimentos/min).

- Bronquiolite: o paciente tem pelo menos 02 (dois) dos seguintes sinais e sintomas, sem nenhuma outra causa:

- febre (temperatura axilar > 38°C);
- tosse;
- aparecimento ou aumento da produção habitual de secreção;
- roncos e/ou sibilos.

E pelo menos 01 (um) dos critérios abaixo:

- cultura positiva em material obtido por aspirado traqueal ou broncoscopia;
- positividade na pesquisa de antígenos para patógenos em secreções respiratórias.

6.4 Amostragem

6.4.1 População de estudo

Pacientes com idade entre 0 a 16 anos, de ambos os sexos, hospitalizadas por motivos diversos que apresentaram IRH diagnosticada pelo médico segundo os critérios apresentados anteriormente. Foram incluídos no estudo pacientes que apresentavam quadro respiratório com no máximo sete dias de sintomas.

6.4.2 Amostras clínicas

Aspirados nasofaríngeos (ANF) foram coletados sob solicitação médica de pacientes hospitalizadas. As coletas foram realizadas em duas enfermarias gerais e em uma enfermaria especializada (pneumologia e cardiologia). Após a coleta, as amostras foram devidamente identificadas e mantidas e transportadas em recipiente com gelo até a chegada no laboratório de Virologia da Universidade Federal do Ceará (UFC). Os ANF foram submetidos ao processamento com meio mínimo de sais de Earle para manutenção de células para permitir a viabilidade das mesmas, sendo que uma alíquota de cada amostra, devidamente identificadas, e estocadas em freezer a - 86° C até o momento da execução deste trabalho.

Para a elaboração deste estudo foi realizada a revisão dos prontuários e depois de confirmado o diagnóstico médico de IRH, as amostras clínicas foram selecionadas e submetidas à técnica da reação da cadeia da polimerase (PCR) para treze vírus respiratórios: VSR, ADh, influenza A e B, HPIV- 1, -2, -3 e -4, MPVh e CoVH- OC43, NL63, 229E e HKU-1.

6.5 Diagnóstico Molecular

6.5.1 Extração do material genético viral

A extração do material genético viral (RNA ou DNA viral) foi realizada utilizando-se o kit “AxyPrep™ Body Fluid Viral DNA/RNA Miniprep Kit” (AXIGEN BIOTECHNOLOGY, Califórnia, USA), conforme as instruções do fabricante. Ao final da extração foram obtidos 50 µL de material de cada amostra. Nesta etapa foi adicionado um inibidor de RNAase (RNA OUT da Applied Biosystems) na concentração de 1U/ µL.

6.5.2 Reação da transcriptase reversa

Nesta etapa foi utilizado o *High Capacity* cDNA Reverse Transcription Kits (Applied Biosystems, Califórnia, USA) para os vírus cujo material genético era o RNA (VSR, influenza A e B, HPIV- 1, -2, -3 e -4, MPVh e CoVH). A reação foi constituída

da mistura de: 2 μL de 10 X RT *buffer* com MgCl_2 a 1,5 mM; 0,8 μL de 25 X dNTP a 100 mM; 2 μL de 10 X RT *Random primers*; 1 μL de MultiScribe™ Reverse Transcriptase; 3,2 μL de água ultra-pura; e 10 μL do extraído, resultando ao final do processo em 20 μL de produto com cDNA. Todas as reações desta etapa e as de amplificação foram realizadas em termociclador MultiGene™ Labnet. A programação das ciclagens foi de acordo com o protocolo do kit utilizado nesta etapa: 25° C por 10 minutos; 37° C por 120 minutos; 85° C por 5 minutos; e a 4° C por tempo indefinido. O produto (cDNA) era armazenado em ultra-freezer a – 80° C até o momento do uso.

6.5.3 Reação em cadeia da polimerase

As reações de amplificação foram realizadas separadamente. Os *primers* utilizados para os diversos vírus pesquisados neste estudo foram descritos em outros estudos (Mazzulli *et al.* 1999; Claas *et al.* 1992; Allard *et al.* 2001; Echevarría *et al.* 1998; Aguilar *et al.* 2001; Falsey *et al.* 2003). As sequências dos *primers* e o tamanho dos fragmentos esperados foram apresentados na Tabela 01. Para esta reação foi feita uma mistura de reagentes contendo: 4,2 μL de água ultra-pura, 0,5 μL de *buffer* com MgCl_2 a 1,5 mM, 0,8 μL de dNTP a 0,2 mM, 1,5 μL de cada *primer* forward e reverse a 10 pMol, 0,5 μL de Taq polimerase a 1U/ μL (BIOTOOLS B&M Labs, Madri, Espanha) e 4 μL de cDNA. Este processo resultou em 30 μL de material por amostra. A programação para o VSR, influenza A e B, HPIV-1, -2 e -3 foi de: 94° C por dois minutos para desnaturação inicial; 40 ciclos de 94° C por um minuto, 54° C por um minuto e 72° C por um minuto para anelamento e extensão; 72° C por cinco minutos para a extensão final do produto amplificado (THOMAZELLI *et al.*, 2007). Para o HPIV-4 foram utilizadas as ciclagens: um ciclo de 94°C por três minutos; 40 ciclos de 94°C por 1 minuto, 56°C por um minuto e 72°C por um minuto; seguido de um ciclo para extensão final de 72°C por cinco minutos (AGUILAR *et al.*, 2000). Enquanto que para o MPVh as ciclagens incluíram 94°C por 3 minutos; 40 ciclos de 94°C por 30 segundos, 55°C por um minuto e 72°C por 30 segundos; seguido de um ciclo de 72°C por cinco minutos para extensão final (FALSEY *et al.*, 2003). O material genético dos CoVh foram amplificados com 40 ciclos de 94° C por um minuto, 48°C por um minuto e 72° C por um minuto, com extensão final de 72° C por dez minutos (LAU *et al.*, 2006).

Para a reação de PCR para adenovírus foi utilizado o mesmo *mix* de reagentes com 4 µL do extraído e a programação de ciclos foi de: 94° C por três minutos para desnaturação inicial; 40 ciclos de 94° C por um minuto, 54° C por 30 segundos e 72° C por um minuto para anelamento e extensão e 72° C por cinco minutos para extensão final. Posteriormente, para a reação de *nested*- PCR, 2 µL do produto de PCR da primeira reação foi adicionado a uma reação idêntica a citada acima, porém com novos iniciadores internos: *nehex3deg* e *nehex4deg* (ALLARD *et al.*, 2001) que amplificam uma região interna do produto de PCR gerado na primeira reação, aumentando assim a sensibilidade na detecção do vírus. A programação dos ciclos foi de: 94 °C por 3 minutos para desnaturação; 40 ciclos de 94 °C por 1 minuto, 58° C por 30 segundos e 72° C por 1 minuto para anelamento e 72° C por cinco minutos para extensão.

6.5.4 Corrida eletroforética

A detecção dos produtos das reações de PCR foi realizada por eletroforese em gel de agarose (Pronadisa®, Conda™) a 1,5% em UltraPure® com a concentração de 1x TBE *Buffer* (Invitrogen™), corado com solução de brometo de etídeo 0,5µg/ml (Invitrogen™). As amostras eram submetidas à eletroforese em cuba horizontal (Digel™) durante 40 minutos a 110 volts. A visualização das bandas ocorreu em um transluminador de luz ultravioleta e a imagem capturada com o aparelho fotodocumentador Vilber Lourmat.

TABELA 1. Relação dos pares de *primers*, alvo da amplificação, sequências e tamanho dos fragmentos utilizados no estudo

Vírus	<i>Primers</i>	Gene	Polaridade	Sequências	fragmento amplificado (pb)	Referências
VSR	RSVAB-F1-FAM RSVAB-R1	F	Positivo Negativo	AACAGTTTAAACATTACCAAGTGA TCATTGACTTGAGATATTGATGC	380	Mazzulli <i>et al.</i> 1999
Influenza A	FLUA-F1-FAM FLUA-R1	NS1	Positivo Negativo	CTAAGGGGCTTTCACCGAAGA CCCATTCTCATTACTGCTTC	192	Claas <i>et al.</i> 1992
Influenza B	FLUB-F1-FAM FLUB-R1	NS1	Positivo Negativo	ATGGCCATCGGATCCTCAAC TGTCAGCTATTATGGAGCTG	241	
ADh	HEX1DEG HEX2DEG	Hexon	Positivo Negativo	GCCSCARTGGKCWACATGCACATC CAGCACSCCICGRATGTCAA	301	Allard <i>et al.</i> 2001
	NEHEX3DEG NEHEX4DEG	Hexon	Positivo Negativo	GCCCGYGCMAICIGAIACSTACTTC CCYACRGCCAGIGTRWAICGMRCYTTGTA	171	
HPIV-1	HPIV1-F1-FAM HPIV1-R1	HN	Positivo Negativo	CCGGTAATTTCTCATACCTATG CCTTGGAGCGGAGTTGTAAAG	317	Echevarría <i>et al.</i> 1998
HPIV-2	HPIV2-F1-FAM HPIV2-R1	HN	Positivo Negativo	CCATTTACCYAAGTGATGGAAT GCCCTGTTGTATTTGGAAGAGA	203	
HPIV-3	HPIV3-F1-FAM HPIV3-R1	HN	Positivo Negativo	ACTCCCAAAGTTGATGAAAAGAT TAAATCTTGTTGTTGAGATTGA	102	
HPIV-4	PI4P+ PI4P-	Fosfoproteína P	Positivo Negativo	CTGAACGGTTGCATTCAGGT AGGACTCATTCTTGATGCAA	433-452	Aguilar <i>et al.</i> 2000
MPVh	MPVF-F1-FAM MPVF-R1	F	Positivo Negativo	GAGCAAATTGAAAATCCCAGACA GAAAACTGCCGCACAACATTTAG	347	Falsey <i>et al.</i> 2003

(Continuação da TABELA 1)

Vírus	Primers	Gene	Polaridade	Sequência	fragmento amplificado (pb)	Referências
CoVH- NL63	CoVH NL63-F1-FAM CoVH NL63-R1	<i>pol</i>	Positivo Negativo	AATAATATGTTGCGTACTTTA TCATTGAAAAATGTTTCCTA	472	Lau <i>et al.</i> 2006
CoVH- 229E	CoVH 229E-F1-FAM CoVH 229E-R1	<i>pol</i>	Positivo Negativo	GTGTGATAGAGCTATGCCCTCA GTAACCAAGTCCAGCATAAGTT	463	
CoVH- OC43	CoVH OC43-F1-FAM CoVH OC43-R1	<i>pol</i>	Positivo Negativo	CTGGGATGATATGTTACGCCG TATTCTGTGACAAAGGTTG	444	
CoVH-HKU1	CoVH-HKU1-F1-FAM CoVH- HKU1-R1	<i>pol</i>	Positivo Negativo	AAAGGATGTTGACAACCCTGTT ATCATCATACTAAAATGCTTACA	453	

VSR: vírus sincicial respiratório; ADh: adenovírus; HPIV: parainfluenza; MPVh: metapneumovírus humano; CoVH: coronavírus humano

6.6 Análise estatística

Estudos comparativos foram realizados entre o grupo de pacientes positivos para os vírus VSR, ADh, influenza A e B, HPIV- 1, 2, 3 e 4, MPVh e os quatro tipos de CoVH. A correlação entre variáveis quantitativas foi realizada utilizando *Odds ratio*. Para as médias foi calculado o desvio-padrão com um intervalo de confiança (IC) de 95%. Os valores menores que 0,05 foram considerados significativos.

6.7 Aspectos Éticos

As amostras das crianças utilizadas neste estudo foram previamente coletadas em projeto aprovado anteriormente pelo Comitê de Ética do Hospital Infantil Albert Sabin em junho de 2013 (registro 024/2013) (ANEXO A). A coleta de dados clínicos e do espécime a ser analisado foi realizada após a assinatura dos pais ou responsável de um termo de consentimento livre e esclarecido (ANEXO B). A permissão para a utilização destas amostras neste estudo foi concedida pelo CEP do HIAS em fevereiro de 2014 (ANEXO C). O projeto intitulado: “Infecções Respiratórias Agudas Hospitalares: a Importância dos Vírus como agentes destas enfermidades”, foi aprovado em março de 2014 com o registro 571-477 (ANEXO D).

A obtenção dos dados epidemiológicos e clínicos foi feita através do preenchimento de uma ficha de cada paciente com informações provenientes dos prontuários dos mesmos (ANEXO E): Identificação (nome, idade, endereço, telefone para contato do responsável se criança) além de dados clínicos, laboratoriais e terapêutica da doença relativo ao período de internação relacionado a apresentação de IRH. Estas informações foram armazenadas em banco de dados utilizando o modelo *Microsoft Excel 2007*.

7 RESULTADOS

7.1 Características da população de estudo

Um total de 120 episódios de IRA foi incluído no estudo após confirmação, através da revisão de prontuários, de acordo com o conceito estabelecido pelo MS, que eram de natureza hospitalar. As características epidemiológicas (sexo e idade), e clínicas da população de estudo são mostradas na Tabela 2. A média de idade foi de $38,67 \pm 8,76$ meses (IC 95%, variação de 1- 208) com o predomínio dos casos de IRH em crianças com idade inferior a um ano de idade (40%; 48/120).

A principal causa da internação das crianças com IRH foi as doenças respiratórias agudas e crônicas (33,3%; 40/120) seguida das doenças neurológicas (23,3%; 28/120). A maioria das IRH foi diagnosticada como infecção do trato respiratório superior (73,3%; 88/120) e acometeu crianças com média de idade de $43,2 \pm 10,8$ (IC 95%, variação de 1-208) meses. A pneumonia (18,3%; 22/120) ocorreu mais frequentemente em crianças menores, com média de idade de $30 \pm 16,8$ (IC 95%, variação 2-139) meses, enquanto que a bronquiolite (7,5%; 9/120) foi diagnosticada somente em crianças com média de idade de $7,7 \pm 6,8$ (IC 95%, variação 1-29) meses e destes casos, sete (77,7%; 7/9) ocorreram em lactentes. Foram relatados cinco óbitos (4,2%) possivelmente relacionados à IRH na população de estudo.

TABELA 2 – Características epidemiológicas e clínicas da população de estudo.

Características	Número	Percentual (%)
<u>Gênero</u>		
Masculino	67	55,80
Feminino	53	44,20
Total	120	100
<u>Idade (meses)</u>		
0 a 12	48	40,00
13 a 24	20	16,67
25-36	16	13,33
37-48	7	5,83
49- 60	4	3,33
>60	25	20,84
Total	120	100
<u>Diagnóstico de Admissão</u>		
Pneumopatias	40	33,33
Neuropatias	28	23,33
Doenças gastroentéricas	21	17,50
Doenças infecciosas**	10	8,33
Doenças endócrinas/auto-imunes	8	6,66
Cardiopatias	7	5,83
Doenças hematológicas	7	5,83
Síndromes genéticas	4	3,33
Não esclarecido	3	2,50
Total	120*	100
<u>Diagnóstico da IRH***</u>		
IVAS****	88	73,33
Pneumonia	22	18,33
Bronquiolite	9	7,50
Bronquite	1	0,84
Total	120	100

* seis pacientes apresentaram mais de um diagnóstico de admissão

**exceto as infecções envolvidas com o trato respiratório

***Infecção respiratória hospitalar

****Infecção das vias aéreas superiores

Quanto aos fatores de risco analisados o mais encontrado foi a presença de outra criança com IRA na mesma enfermaria ou acompanhante com IRA (60%; 72/120). A Tabela 3 mostra a distribuição destas características na população de estudo.

TABELA 3: Distribuição da população de estudo quanto à presença de fator (es) de risco.

Fatores de risco	Número	Percentual(%)
Outra criança na mesma enfermaria ou acompanhante com IRA	72	60,00
Nenhum	36	30,00
Prematuridade	5	4,17
Outra criança com IRA e prematuridade	4	3,33
Outra criança com IRA e uso de imunossupressor	2	1,67
uso de imunossupressor	1	0,83
Total	120	100

*Infecção respiratória aguda

A maioria da população de estudo era previamente saudável (48,33%; 58/120). As co-morbidades foram observadas em algumas crianças e a doença neurológica como a hidrocefalia e a paralisia cerebral se destacaram (21,67%; 26/120). A Tabela 4 mostra as co-morbidades encontradas no estudo.

TABELA 4: Distribuição da população de estudo quanto à presença de co-morbidade.

Co-morbidades	Número	Percentual(%)
Nenhuma	58	48,33
Neuropatia	26	21,67
Pneumopatia	15	12,50
Cardiopatia	7	5,83
Imunossupressão	5	4,17
Refluxo gastroesofágico	3	2,50
Pneumopatia e cardiopatia	2	1,67
Cardiopatia e neuropatia	2	1,67
Pneumopatia e refluxo	1	0,83
Refluxo e neuropatia	1	0,83
Total	120	100

Na Tabela 05 estão listados os sinais e sintomas relatados pelos pais ou observados pela enfermagem ou médicos. As manifestações clínicas mais frequentemente relatadas foram: a tosse (presente em 90% dos casos), a coriza (78,3%), a febre (67,5%) e a obstrução nasal (47,5%). Todas as crianças apresentaram vários sintomas associados. A convulsão e o exantema foram observados em apenas um paciente.

TABELA 5: Distribuição dos sinais e sintomas apresentados pela população de estudo.

Sinais e sintomas	Número	Percentual (%)
Tosse	108	90,00
Coriza	95	78,33
Febre	81	67,50
Obstrução nasal	57	47,50
Espirros	43	35,80
Dispneia	44	36,67
Tiragem	38	31,67
Diarreia	12	10,00
Vômitos	11	9,16
Anorexia	10	8,33
Dor de garganta	9	7,50
Cianose	4	3,33
Cefaleia	3	2,50
BAN**	3	2,50
Estridor	3	2,50
Convulsão	1	0,83
Exantema	1	0,83
Total	120*	100

* a maioria das crianças apresentava vários sintomas associados

**batimento de asas do nariz

As intervenções realizadas devido à ocorrência da IRH estão listadas na Tabela 6. Os dados da Tabela 6 foram destacados por estarem associados diretamente ao surgimento de manifestações clínicas das IRH. Das crianças participantes do estudo, 22 (18,3%; 22/120) foram hospitalizadas para realizar procedimento cirúrgico. Destas, 15 crianças adquiriram IRH após a cirurgia; cinco realizaram o procedimento mesmo com a infecção, pois de acordo com o risco/benefício seria mais danoso esperar o desaparecimento dos sinais e sintomas da IRH do que operá-las, já que uma

osteomielite (dois casos) ou ventriculite (três casos) necessitam de intervenção cirúrgica rápida. Houve nove remarcações de cirurgia devido a ocorrência da IRH, sendo que uma criança precisou adiar a cirurgia cardíaca três vezes devido à ocorrência de três episódios de IRH. Somente durante o último episódio foi solicitada a coleta de ANF e o resultado foi positivo para MPVh. A criança realizou a cirurgia cardíaca somente dois meses após a admissão. Destes casos, sete foram positivas: dois VSR; dois ADh; 1; um influenza A; um PIV-3; um MPVh.

Um caso de deiscência de ferida cirúrgica foi observado em um lactente de um mês de vida com hidrocefalia que foi admitido para colocação de válvula de derivação peritoneal: dois dias após a cirurgia a criança iniciou sintomas de IRH com coriza e espirros frequentes o que resultou na ruptura da sutura e hemorragia. A criança foi operada de emergência e evoluiu bem, recebendo alta. Neste caso não foram detectados vírus respiratórios. Em um dos casos não pudemos obter a informação do momento das manifestações dos sintomas devido à perda do prontuário do mesmo.

Além disso, nove (7,50%) crianças necessitaram de transferência para UTI. Dos pacientes que necessitaram destes cuidados, cinco foram a óbito por complicações relacionadas à IRH (50%; 5/9).

TABELA 6: Intervenções/conseqüências devido às IRH na população de estudo.

Intervenções/conseqüências	Número	Percentual (%)
Solicitação de Radiografia do tórax	56	46,66
Troca de antibiótico	46	38,33
Solicitação de hemocultura	13	10,83
Transferência para UTI**	9	7,50
Remarcação de cirurgia	9	7,50
Óbito	5	4,16
Complicação pós-cirúrgica	1	0,83
Total	120*	100

* em alguns pacientes mais de uma intervenção foi realizada

**Unidade de terapia intensiva

7.2 Características epidemiológicas das infecções respiratórias hospitalares virais:

Um total de 120 crianças (29,34%) foram incluídas no estudo após diagnóstico médico de IRH. A média de dias após a internação em que iniciaram os sintomas da IRH foi de $25,08 \pm 10,97$ (IC 95%, variação de 3-650). A coleta do material foi realizada em média com $3,5 \text{ dias} \pm 0,38$ de curso da IRH (IC 95%, variação de 1-7).

A soma de todo o período de internação devido aos episódios de IRH resultou em 4.147 dias, a incidência foi de 29 episódios de IRH por 1000 dias de hospitalização. Até o encerramento deste estudo uma criança continuou internada e não obtivemos esta informação de quatro participantes. De cada episódio de IRH foi observado o período de duração dos sintomas obtendo uma média de $8,4 \text{ dias} \pm 0,92$ (IC 95%, variação de 1-37 dias).

7.2.1 Frequência das infecções respiratórias hospitalares virais:

Os casos de IRH foram identificados durante todos os meses de estudo sendo observada uma média mensal de $10 \pm 2,87$ casos (IC 95%, variação 1-16). O maior número de casos foi observado em março e abril com 16 casos em cada mês (26,6%; 32/120). A Figura 1 mostra a distribuição do total de IRH no período estudado.

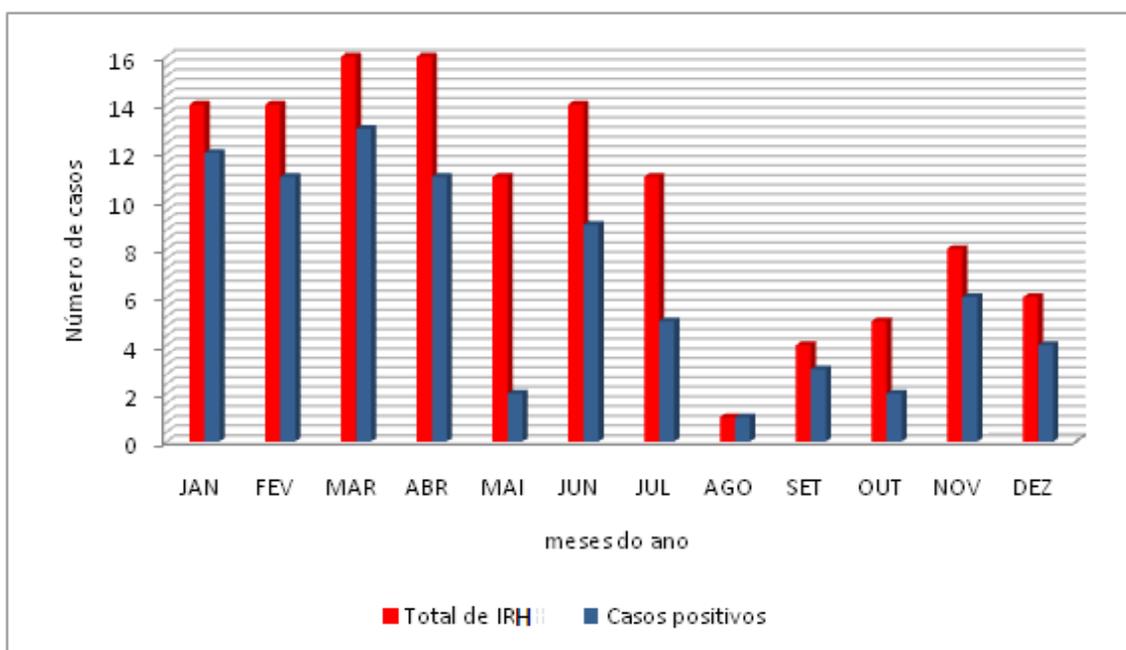


Figura 1: Distribuição mensal do total de casos de IRH e aquelas positivas para os vírus pesquisados no período de janeiro a dezembro de 2013, Fortaleza-Ceará

Das 120 amostras, 78 (65%) foram positivas para pelo menos um dos treze vírus pesquisados, sendo detectados 114 vírus: 33 RSV, 32 adenovírus, 14 HPIV-3, 14 influenza A, 12 HPIV-4, 5 HPIV-1, 3 HMPV e 1 HCoV- OC43. Não foram detectados o HPIV-2, influenza B nem outros HCoV. Os vírus circularam predominantemente no primeiro semestre, com 58 casos positivos (74,36%) (*Odds ratio p-value*= 0, 0027), com a maioria dos casos associados ao VSR que tem sua sazonalidade neste período do ano (*Odds ratio p-value*= 0, 002) como também ao influenza A (*Odds ratio p-value*= 0, 003), enquanto que nos demais meses foi observado uma diminuição no número total de

casos com uma positividade de 57,14% e atribuída principalmente a circulação do HPIV-3 (*Odds ratio p-value*= 0,005) (Figura 2).

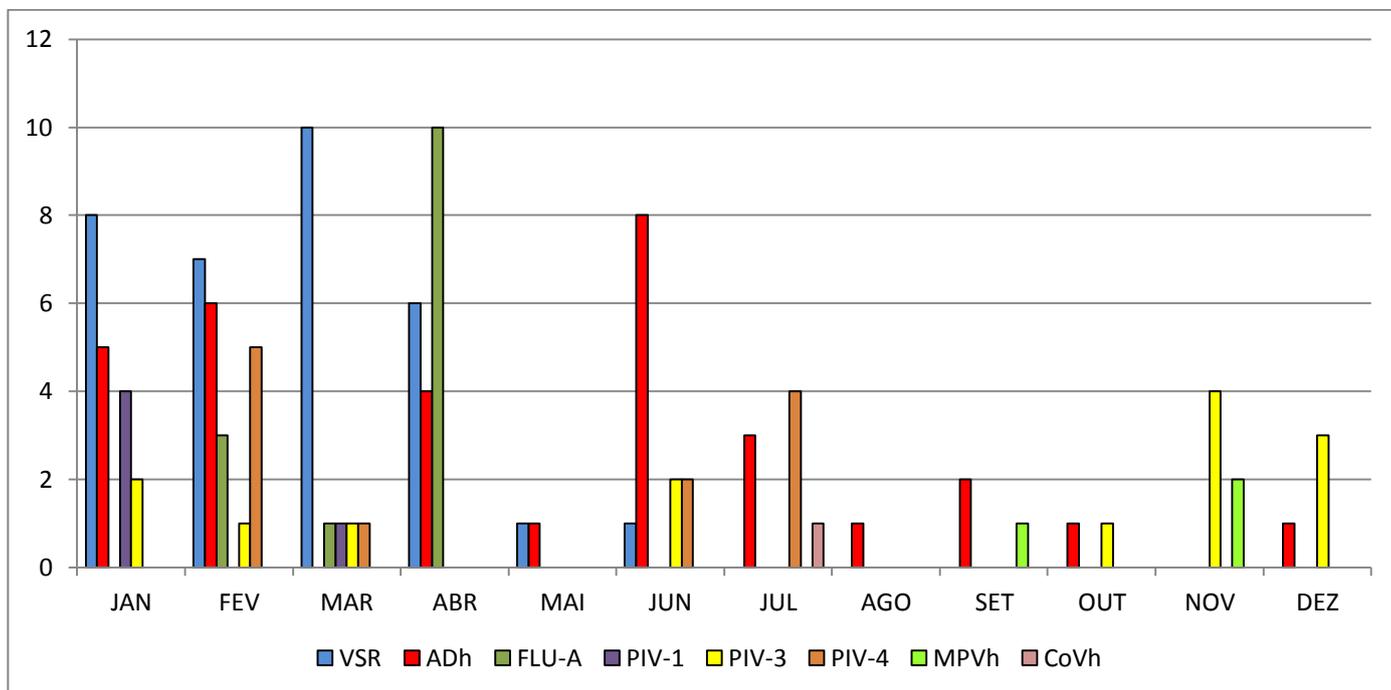


Figura 2: Distribuição mensal dos vírus detectados no período de janeiro a dezembro de 2013, Fortaleza-Ceará.

VSR: vírus sincicial respiratório; ADh: adenovírus; HPIV: parainfluenza; MPVh: metapneumovírus humano; CoVh: coronavírus humano

7.2.2 As co-deteccões virais:

Das amostras pesquisadas, 26 (33,3%; 26/78) foram positivas para mais de um vírus sendo o adenovírus o mais encontrado nestas co-deteccões (84,6%; 22/26) e o VSR, o segundo (65,5%; 19/26) (Figura 3). A maioria das co-deteccões envolveu dois vírus distintos (79%; 20/26) com predomínio do VSR+ADh (45%; 9/20) (Tabela 7).

TABELA 7: Co-deteccões virais identificadas nas IRH positivas

Co-deteccões	Número	Percentual (%)
VSR + ADh	4	15,38
VSR + FLU A	4	15,38
VSR + ADh + FLU A	3	11,53
ADh + HPIV-4	3	11,53
ADh + HPIV-3	2	7,73
VSR+ADh+HPIV-1	2	7,73
VSR + ADh + HPIV-4	1	3,84
ADh + FLU A	1	3,84
ADh + HPIV-1 + HPIV-3	1	3,84
ADh + HPIV-3 + HPIV-4	1	3,84
ADh + HPIV-4 + OC43	1	3,84
FLUA + HPIV-3 + HPIV-4	1	3,84
VSR+HPIV-1	1	3,84
FLUA+HPIV-4	1	3,84
Total	26	100

VSR: vírus sincicial respiratório; ADh: adenovírus; HPIV: parainfluenza; MPVh: metapneumovírus humano; CoVH: coronavírus humano

As co-deteccões ocorreram predominantemente no primeiro semestre do ano quando foram observadas 25 co-deteccões (71,4%; 25/35) em contraste com o segundo semestre sendo identificada apenas uma co-deteccão (5,8%; 1/17). O principal vírus responsável pela elevada taxa de co-deteccões é o VSR que circulou somente no primeiro semestre. A figura 3 mostra a distribuição das infecções únicas e múltiplas no período de estudo.

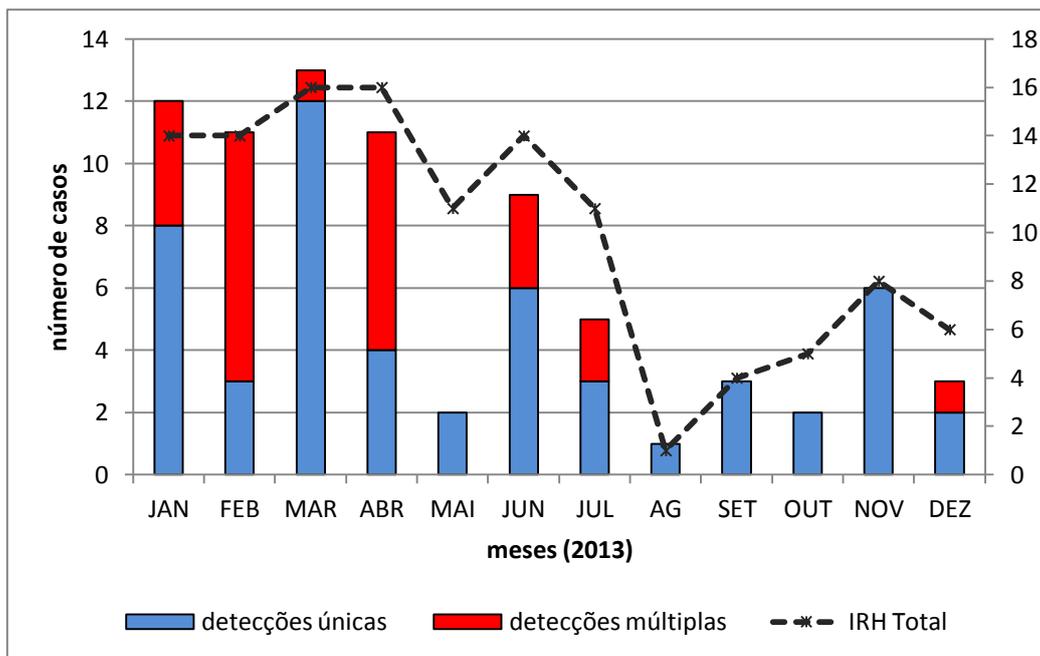


Figura 3: Distribuição mensal do total de casos de IRH e a relação entre as detecções virais únicas e múltiplas. Fortaleza-Ce, 2013.

7.3 Características demográficas das crianças com IRH viral:

As IRH identificadas foram classificadas como infecções altas e baixas (pneumonia e bronquiolite). 73,3% dos episódios de IRH foram infecções das vias aéreas superiores (IVAS); 18,3% foram pneumonias; 7,57% foram bronquiolites e 0,83 foi um caso de bronquite. Em relação aos casos positivos, a infecção pelo VSR acometeu em sua maioria em lactentes com até dois anos de idade (*Odds ratio p-value*= 0,007). Apesar do elevado número de lactentes infectados com o VSR, o HPIV-3 foi o mais detectado causando bronquiolite nesta população (*Odds ratio p-value*= 0,003). Os dados obtidos entre as IRH e os vírus mais detectados são mostrados na Tabela 8.

TABELA 8: Diagnóstico clínico das IRH, total e percentil dos vírus detectados

Síndromes Clínicas	Detecções únicas							Co-deteccões	
	VSR	ADh	FLU-A	HPIV-1	HPIV-3	HPIV-4	MPVh	duplas	triplas
IVAS (n=57)	15	10	3	1	3	4	3	2 VSR+ADh 3VSR+FLUA 1VSR+HPIV-1 1ADh+HPIV-3 3ADh+HPIV-4 1FLU+HPIV-4	2VSR+ADh+HPIV-1 2VSR+ADh+FLUA 1ADh+HPIV-1+HPIV-3 1ADh+HPIV-4+OC43 1FLUA+HPIV-3+HPIV-4
Pneumonia (n=12)	2	2	1	0	2	0	0	1VSR+FLUA 1ADh+FLUA	1VSR+ADh+FLUA 1VSR+ADh+HPIV-4 1ADh+HPIV-3+HPIV-4
Bronquiolite (n=8)	1	1	0	0	4	0	0	2VSR+ADh	-
Bronquite (n=1)	0	0	0	0	0	0	0	1 ADh+HPIV-3	-

VSR: vírus sincicial respiratório; ADh: adenovírus; HPIV: parainfluenza; MPVh: metapneumovírus humano; CoVH: coronavírus humano

Quando relacionado a variável idade com os vírus detectados, os pacientes mais acometidos por IRH positiva para pelo menos um dos vírus pesquisados foram os de idade inferior a 12 meses. Os vírus mais encontrados nesta faixa etária foram o VSR e o ADh. A TABELA 9 mostra a distribuição dos pacientes por idade e vírus detectados.

Ao comparar os casos de IRH positivos e negativos para os vírus pesquisados não foram observadas diferenças estatisticamente significantes, mostrando que não há como sugerir a etiologia viral da IRH apenas analisando dados clínicos ou fatores de risco. A Tabela 10 apresenta as comparações entre as IRH positivas e negativas.

TABELA 9: Distribuição da idade da população de estudo com os vírus pesquisados

Idade (meses)	VSR	ADh	FLU A	HPIV-1	HPIV-3	HPIV-4	MPVh	2 vírus	3 vírus	Neg
0-12 (n=48)	14	9	3	4	9	4	2	7	3	19
13-24 (n=20)	6	6	2	0	2	1	1	0	3	6
25-36 (n=16)	3	5	1	0	1	3	0	3	0	5
37-48 (n=7)	3	3	2	0	1	0	0	2	1	2
49-60 (n=4)	1	2	1	0	0	2	0	2	1	1
>60 (n=25)	6	7	5	1	1	2	0	2	2	9
TOTAL	33	32	14	5	14	12	3	16	10	42

VSR: vírus sincicial respiratório; ADh: adenovírus; HPIV: parainfluenza; MPVh: metapneumovírus humano; CoVH: coronavírus

TABELA 10: Análise comparativa entre os episódios de IRH positivos e negativos para os vírus pesquisados

Características	IRH positiva para vírus n(%)	IRA negativa para vírus n(%)	Odds ratio (IC 95%)	P-valor
<u>Gênero</u>				
masculino	48(61,54)	19(45,23)	1.9368 (0.9060-4.1407)	0.0881
Total	78(100)	42(100)		
<u>Idade (meses)</u>				
0-12	29(37,18)	19(45,25)	0.7164 (0.3345-1.5344)	0,3908
13-24	14(17,95)	6(14,28)	1.3125 (0.4640-3.7130)	0,6083
25-36	11(14,10)	5(11,9)	1.2149 (0.3921-3.7640)	0.7358
37-48	5(6,41)	2(4,76)	1.3699 (0.2541-7.3838)	0.7142
49-60	3(3,85)	1(2,38)	1.6400 (0.1652-16.2762)	0.6727
>60	16(20,51)	9(21,43)	0.9462 (0.3773-2.3730)	0.9062
<u>Fator de risco</u>				
Nenhuma	17(21,80)	14(33,33)	0.5574 (0.2414-1.2872)	0.1711
Outra criança na mesma enfermaria ou acompanhante com IRA*	55(70,61)	23(54,76)	1.9754 (0.9069-4.3030)	0.0865
Prematuridade	6(7,7)	3(7,14)	1.0833 (0.2568-4.5709)	0.9132

(Continuação da TABELA 10)

Características	IRH positiva para vírus n(%)	IRH negativa para vírus n(%)	Odds ratio (IC 95%)	P-valor
<u>Co-morbidades</u>				
Nenhuma	39(50)	18(42,86)	1.3333 (0.6265-2.8377)	0.4554
Comprometimento neurológico	18(23,07)	12(28,57)	0.7500 (0.3200-1.7580)	0.5080
Pneumopatia	11(14,10)	7(16,66)	0.8209 (0.295-2.3041)	0.7078
Cardiopatia	6(7,70)	5(12)	0.6167 (0.1764-2.1552)	0.4489
Refluxo	4(5,12)	1(2,38)	2.2162 (0.2397-20.4938)	0.4832
Imunossupressão	2(2,56)	1(2,38)	1.0789 (0.0950-12.2600)	0.9511
<u>Síndromes clínicas das IRH</u>				
IVAS	57(73,07)	31(73,8)	0.6524 (0.2888-1.4742)	0.3045
pneumonia	12(15,38)	10(23,8)	0.5818 (0.2274-1.4886)	0.2585
bronquiolite	8(10,25)	1(2,4)	4.6857 (0.5656-38.8165)	0.1522
<u>Tratamento</u>				
Antitérmico	61(78,20)	27(64,3)	1.9935 (0.8701-4.5674)	0.1029
Corticóide	28(35,89)	11(26,20)	1.5782 (0.6889-3.6155)	0.2807
Antibiótico	33(42,30)	13(30,95)	1.6359 (0.7398-3.6174)	0.2241
Aerossol	40(51,32)	25(59,52)	0.7158 (0.3349-1.5297)	0.3882
Oxigênio suplementar	22(28,20)	6(14,28)	2.3571 (0.8714-6.3760)	0.0912
Ventilação mecânica	5(6,40)	1(2,40)	2.8082 (0.3172-24.8643)	0.3534
Fisioterapia respiratória	26(33,33)	11(26,20)	1.4091 (0.6123-3.2430)	0.4200
UTI	6(7,70)	3(7,14)	1.0833 (0.2568-4.509)	0.9132
<u>Destino</u>				
Alta hospitalar	74(94,87)	40(95,23)	0.9250 (0.1623-5.2724)	0.9300
Óbito	4(5,13)	1(2,38)	2.2162 (0.2397-20.4938)	0.4832

7.3.1 Os casos de óbitos

Nove crianças necessitaram de transferência para a UTI, sendo sete positivas para vírus (um ADh; dois HPIV-3; um influenza A e três co-deteccões: um VSR+ADh+influenza A; um ADh+HPVI-3+HPIV-4; um VSR+ADh+HPIV-4). Cinco óbitos (4,2%) possivelmente relacionados à IRB ocorreram, sendo quatro positivos: dois HPIV-3, um influenza A e uma co-deteccão VSR+ADh+HPIV-4 (Tabela 4) mostrando a influência dos vírus na mortalidade dos pacientes (*Odds ratio p value* = 0,024), sendo que aqueles infectados com HPIV apresentaram dez vezes mais chance de evoluírem para o óbito do que os positivos para outros vírus (*Odds ratio p value* = 0,0422).

- **Caso 1**

Lactente, 4 meses, masculino, não apresentava fatores de risco nem co-morbidades, internou-se devido à pneumonia (dispneia e febre) sendo tratado com ceftriaxona e oxacilina por sete dias. Apesar do tratamento, seguiu dispnéico, mas afebril sendo levantada a hipótese de tuberculose. A hemocultura foi positiva para *Staphylococcus haemolyticus* e foi tratado com vancomicina por 16 dias e rifampicina por cinco dias. 20 dias após a internação (no 10º dia de vancomicina) cursou com coriza e tosse. Foi solicitada a coleta de aspirado de nasofaríngeo que foi positiva para HPIV-3. Desde então evoluiu com piora da tosse e do desconforto respiratório (cianótico e gemente) e após duas semanas com este novo quadro foi transferido para a reanimação, onde foi tratado com cefepime por quatro dias e colocado sob ventilação mecânica, vindo a óbito no dia seguinte. Hemocultura negativa.

- **Caso 2**

Criança 6 anos, feminino, internou-se com hepatoesplenomegalia e foi diagnosticada com calazar. Tinha como fator de risco a presença de outra criança com infecção respiratória por VSR e influenza A. Não tinha comorbidades. Recebeu antibioticoterapia com ceftriaxona e oxacilina por dez dias. No 10º dia de hospitalização apresentou febre, tosse seca e desconforto respiratório. Evoluiu com gravidade sendo transferida para UTI com oito dias de sintomas respiratórios, necessitando ser entubada e colocada sob ventilação mecânica. Apesar da hemocultura negativa foi tratado com cefepime e vancomicina por três dias. Foi solicitada a coleta de aspirado de nasofaríngeo que foi positiva para VSR, ADh e HPIV-4. Sem melhora clínica e com nova hemocultura

negativa foram substituídos antibióticos anteriores por teicoplanina e meropenem (tomou por nove dias). Apesar das condutas tomadas veio a óbito nove dias depois.

- **Caso 3**

Criança, 9 anos, masculino, portador de encefalopatia crônica, internado para investigar dor abdominal aguda sendo identificado cisto liquórico a esquerda. No 10º dia de internação, o paciente aguardava a realização de cirurgia quando iniciou com febre, tosse produtiva, crepitações em base à ausculta pulmonar. Hemocultura positiva para *Proteus mirabilis*. Foi diagnosticado com pneumonia e tratado com cefepime e vancomicina por 14 dias. Recuperou-se deste quadro permanecendo doze dias sem sintomas respiratórios. Iniciando novo quadro com febre e leve dispnéia sendo diagnosticado com IRA moderada. Foi solicitada a coleta de aspirado de nasofaríngeo que foi positiva para influenza A. Além disso, também apresentava ventriculite. Realizou cirurgia para troca de válvula mesmo com sintomas respiratórios. Foi tratado com oxacilina por 22 dias e meropenem por sete dias. Evoluiu com piora clínica sendo transferido para reanimação com sepse e insuficiência respiratória e veio a óbito.

- **Caso 4**

Criança 8 anos, feminino, portadora de encefalopatia crônica, foi internada devido a pneumonia de repetição. Inicialmente tratada com penicilina cristalina por 10 dias; depois com ceftriaxona e oxacilina por 14 dias. Estava afebril há sete dias, quando evoluiu com tosse produtiva, secreção mucóide nasal e dispnéia. Como a hemocultura foi positiva para *Klebsiella pneumoniae* e *Enterobacter cloacae* os antibióticos foram trocados por vancomicina e cefepime (tomados por 5 dias). Radiografia de tórax com atelectasia em hemitórax esquerdo. Foi solicitada a coleta de aspirado de nasofaríngeo que foi negativa. Sem observar melhora clínica, foi transferida para UTI com piora do desconforto respiratório e cianose sendo colocada sob ventilação mecânica. Nova hemocultura negativa, cultura de aspirado traqueal positiva para *Pseudomonas aeruginosa*, sendo os antibióticos foram trocados por imipenem e Tazocin (tomados por 14 dias). Evoluiu com gravidade apresentando hemorragia maciça pulmonar e parada cardíaca vindo a óbito.

- **Caso 5**

Lactente, 1 mês de vida, feminino, sem nenhum fator de risco ou comorbidade associados. Internou-se para investigação diagnóstica de hepatoesplenomegalia. Com 14 dias de internação iniciou com dispnéia e cianose sendo diagnosticada com bronquiolite. Hemocultura negativa. Foi solicitada a coleta de aspirado de nasofaríngeo que foi positiva para HPIV-3. Evoluiu com piora do quadro sendo transferida para UTI, onde foi entubada e colocada sob ventilação mecânica. Sem apresentar melhora, veio a falecer, com oito dias de sintomas respiratórios depois de uma parada cardiorrespiratória. Não foi tratada com antibióticos.

Tabela 11: Caracterização dos casos de óbitos na população de estudo, Fortaleza-Ceará, 2013

CASO	sexo/idade(meses)	Doença de base	Dias de sintomas no momento da coleta	Número de dias após a admissão iniciou a IRH	Diagnóstico da IRH	Achados radiológicos	Hemocultura	Antibiótico/número de dias	Permanência hospitalar/curso da IRH	Resultado da PCR
1	M/4	não	2	20	pneumonia	infiltrado	não	cefepime/4	38	HPIV-3
2	F/77	não	3	10	pneumonia	não realizou	negativa	cefepime e vancomicina/3 teicoplanina e meropenem/9	30	VSR+ADh+HPIV-4
3	M/110	neuropatia	3	24	pneumonia	condensação	não	oxacilina/22 meropenem/7	58	influenza-A
4	F/98	neuropatia	7	29	pneumonia	hiperinsuflação	<i>K.pneumoniae</i> e <i>E. cloacae</i>	cefepime e vancomicina/5	43	negativo
5	F/1	cardiopatía	3	14	bronquiolite	normal	negativa	não	22	HPIV-3

VSR: vírus sincicial respiratório; ADh: adenovírus; HPIV: parainfluenza

7.3.2 Surto por parainfluenza-1:

No mês de janeiro foi observado um surto envolvendo quatro crianças pertencentes a uma mesma enfermaria. A Figura 4 mostra a cadeia de transmissão do vírus entre as crianças. Três pacientes estavam internados para realizar cirurgia ou para realizar tratamento com antibioticoterapia para artrite séptica e um para investigação diagnóstica. As crianças apresentaram IVAS e recuperam-se bem. Não foi elucidado quem trouxe a infecção para este setor do hospital, pois não havia outra criança internada com IRA nesta enfermaria.

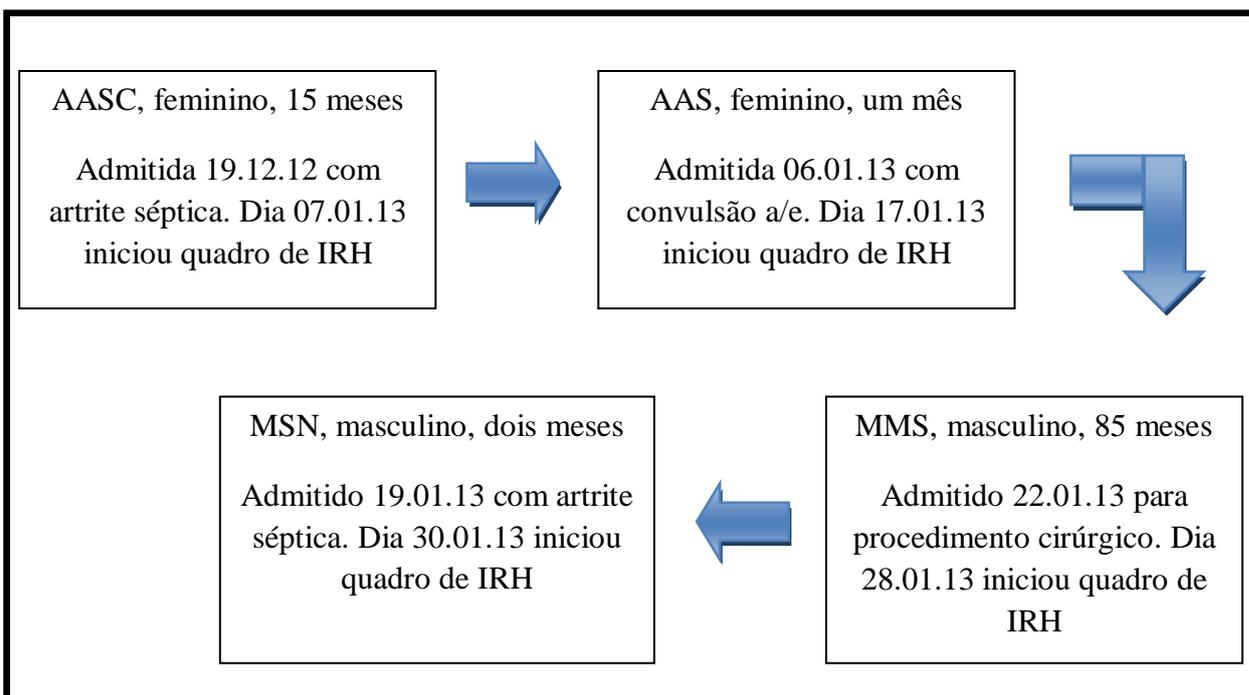


Figura 4: Fluxograma dos casos positivos para parainfluenza-1 que caracterizaram um surto em uma enfermaria no mês de janeiro de 2013.

8 DISCUSSÃO

Os dados mostraram uma taxa de detecção de 65% para os vírus pesquisados nas infecções respiratórias nosocomiais analisadas. Dentro do ambiente hospitalar as crianças estão vulneráveis às infecções respiratórias virais que são facilmente transmitidas entre os pacientes devido aos hábitos comportamentais das crianças em brincar umas com as outras durante as atividades lúdicas e também devido ao contato com brinquedos contaminados como observado durante a realização deste estudo. A presença de ar condicionado nas enfermarias do HIAS mantém a temperatura e umidade constantes e a ausência de ventilação natural pode favorecer a propagação viral através de gotículas e aerossóis (PICA & BOUVIER *et al.*, 2012; 2014).

Estas infecções são comumente negligenciadas, pois sua ocorrência em pacientes previamente hígidos (como os participantes deste trabalho) aparentemente não representa riscos à saúde das crianças. Com isso, os dados que deveriam constar no DATASUS são inexistentes e os disponíveis na literatura nacional são escassos, pois não existe um protocolo regulamentado para a realização de diagnóstico de vírus respiratórios pelos laboratórios do hospital como também os casos não são reportados junto à CCIH das instituições. Em nosso estudo, somente dois casos foram informados à CCIH do hospital confirmando a necessidade de valorizar as IRH pelos profissionais de saúde.

Periodicamente, deveriam ocorrer reuniões promovidas pelas CCIH dos hospitais com o intuito de reciclar os profissionais que promovem a assistência aos doentes, no entanto, o que foi constatado por (AZEVEDO, 2008) é a falta de cumprimento das leis que constituem a Portaria 2616 de 12 de maio de 1998. Em outros trabalhos também é mostrada a ausência de requisitos básicos para o funcionamento ideal de uma instituição hospitalar como presença de equipe de CCIH e laboratório de Microbiologia (COSTA *et al.*, 2013). Em um levantamento realizado por Rulka *et al.* (2012) sobre as publicações que abordavam infecção hospitalar nos estados brasileiros mostrou que São Paulo era o estado com mais artigos sobre o tema (aproximadamente 50%) e que o Ceará detinha o menor número (< 5%). Outra característica observada pela autora foi que entre os micro-organismos pesquisados, os vírus não foram encontrados em nenhum dos estudos. Isso confirma a importância dos nossos dados em levar informações sobre os vírus respiratórios relacionados a infecções hospitalares aos profissionais de saúde.

8.1 Frequência e Características epidemiológicas das IRH virais

Durante o período de estudo, 120 episódios de IRH foram identificados após revisão de prontuários. Em contraste, somente dois casos foram notificados a CCIH do hospital. Nossos achados ilustram o problema com o sistema para identificação e notificação das IRH na rotina hospitalar. Em adição, o grande fluxo de residentes, estudantes de medicina, enfermagem e fisioterapia faz com que impossibilite um treinamento com instruções suficientes sobre esta temática para estes profissionais. Além disso, existe a ausência de orientação para as acompanhantes das crianças.

Este é o primeiro estudo brasileiro que enfatiza o impacto das IRH de etiologia viral em crianças atendidas em enfermarias. Em nossa capital foi realizado um estudo com crianças atendidas na UTI do HIAS (MARTINS, 2008). A autora realizou o trabalho de julho de 2007 a janeiro de 2008, período de maior circulação dos HPIV-3, e os vírus não foram incluídos na pesquisa dos agentes etiológicos. De forma similar, Nogueira *et al.* (2009) resgataram prontuários de pacientes atendidos ao longo do ano de 2007 atendidos em um hospital universitário e caracterizaram as IRAS de acordo com o diagnóstico e também mostraram um perfil de sensibilidade dos antimicrobianos.

Estudos que abordam aspectos específicos de IRH causadas por vírus, geralmente relatam sobre um único agente e em populações de estudo restritas como neonatos, prematuros, cardiopatas e portadores de câncer (CALVO *et al.*, 2008; SIMON *et al.*, 2008; DIZDAR *et al.*, 2010; STEINER *et al.*, 2012; TEO *et al.*, 2010; THORBURN *et al.*, 2012; HARVALA *et al.*, 2012; KIM *et al.*, 2009; LAU *et al.*, 2005; LEE *et al.*, 2011; McFARLANE *et al.*, 2009). Este estudo além de pesquisar 13 vírus diferentes, possui uma população constituída de pacientes hígidos e com alguma comorbidade. O percentual de casos positivos em nossas amostras (65%) foi elevado quando comparado a outro estudo que pesquisou a mesma quantidade de vírus e por metodologia similar (SIDLER *et al.*, 2012). Segundo o autor deste trabalho, o baixo índice de amostras pode estar relacionado à ausência de vigilância no hospital e pelo déficit no conhecimento dos profissionais de saúde sobre as IRH (SIDLER *et al.*, 2012).

Todos os anos os vírus respiratórios são responsáveis por hospitalização e óbitos de crianças (HON *et al.*, 2009; COSTA *et al.*, 2014; FERONE *et al.*, 2014). O período com maior concentração de IRH positivas observado em nosso estudo foi o primeiro semestre do ano que corresponde ao verão e início do outono nos países do Hemisfério Sul. No Nordeste brasileiro onde o clima é tropical, as estações não são bem

caracterizadas, sendo o principal evento climático a ocorrência de precipitações. Estudos em Fortaleza relacionaram o índice de chuvas à circulação do VSR, influenza A e HPIV-3. Os resultados mostraram que estes vírus tem comportamento sazonal bem definido: o VSR e o influenza A no início do ano e o HPIV-3 nos meses mais secos. Os dados obtidos neste trabalho mostram dois picos de IRH: uma no primeiro semestre ocasionado pela elevada incidência de infecções por VSR e o outro menor causado pelo HPIV-3. Os resultados obtidos quando associados com os descritos na literatura confirmam que a ocorrência das IRH está relacionada com os vírus circulantes em período de tempo determinado (FÉ *et al.*, 2009; MOURA *et al.*, 2006; 2009; 2013).

O VSR é considerado o de maior importância causando IRH em pediatria, tanto que na década de 80, Hall e colaboradores mostraram com acurácia a forma de transmissão do vírus entre enfermeiras, bebês e objetos comumente utilizados no atendimento, conhecendo como os vírus se propagam é possível criar estratégias específicas para combatê-lo. Aproximadamente 40% das IRH por VSR envolvem o trato respiratório inferior em crianças jovens (HALL, 2000).

No presente estudo, o vírus mais detectado foi o VSR presente em 42,3% das amostras, seguido do ADh. O VSR é o agente mais frequente causando IRA nas crianças e é responsável pela hospitalização devido a quadros de bronquiolite e pneumonia, estima-se que de 1 a 2% das crianças com infecção pelo VSR necessitem de internação (LEUNG *et al.*, 2005; PAULIS *et al.*, 2011; EIDELMAN *et al.*, 2009; SIMON *et al.*, 2008). Dessa forma, o vírus é introduzido no ambiente hospitalar onde possivelmente encontrará hospedeiros susceptíveis à infecção e conseqüentemente é também o vírus mais relatado mundialmente causando IRH (BAND *et al.*, 2008; DINIZ *et al.*, 2005; DIZDAR *et al.*, 2010; de-PARIS *et al.*, 2014; SINGH *et al.*, 2014; CHU *et al.*, 2014; KASSIS *et al.*, 2010; LAVERGNE *et al.*, 2011; MILLS *et al.*, 2011; O'CONNELL *et al.*, 2011; SIMON *et al.*, 2008; THORBURN *et al.*, 2012; VIEIRA *et al.*, 2002; VISSER *et al.*, 2008). O VSR foi encontrado causando infecção em cerca de 33% dos casos de bronquiolite e 27% dos casos de pneumonia. A maioria das IRH incluídas no estudo foi diagnosticada como IVAS. A idade das crianças é um fator de risco para infecção baixa, como nossa população teve a média acima dos três anos de idade isso pode ter contribuído como um fator protetor para a evolução de uma IRH branda.

Os vírus influenza A, ADh e os HPIV também foram pesquisados e são importantes causadores de IRH (MALTEZOU & DRANCOURT, 2003; REBELO-DE-

ANDRADE *et al.*, 2010; TEO *et al.*, 2010; VOIRIN *et al.*, 2009). Com a pandemia de 2009, houve um aumento significativo de trabalhos sobre influenza A e conseqüentemente alguns sobre surto intra-hospitalar puderam ser destacados (GOOSKENS *et al.*, 2009; JONGES *et al.*, 2012; MEJÍA *et al.*, 2012; RODRIGUEZ-SANCHEZ *et al.*, 2011; VOIRIN *et al.*, 2009). Assim como o VSR, o influenza A foi detectado somente no seu período sazonal que ocorre no primeiro semestre. Neste trabalho, o influenza A foi detectado em 14 amostras (11,6%), sendo 10 em co-deteccões.

O segundo vírus mais detectado foi o ADh. Este vírus é conhecido por causar excreção persistente, e esse detalhe pode contribuir para a elevada taxa de detecção do agente, sendo necessário um teste que permita a análise da quantidade de carga viral presente nas secreções excretadas pela criança para confirmar infecção ativa. O ADh possui várias espécies e tipos, a análise molecular das cepas de ADh detectadas permitiria a percepção de surtos por ADh específicos e quais cepas estariam relacionadas a infecções mais graves (REBELO-DE-ANDRADE *et al.*, 2010).

Surtos são comuns e principalmente relacionados ao período de circulação de certos vírus. Em janeiro de 2013 ocorreu um surto causado por HPIV-1 envolvendo quatro crianças que estavam internadas por causa de procedimento cirúrgico devido a artrite séptica, três delas e uma com convulsão a esclarecer. Todas adquiriram IRH branda e se recuperaram bem. O HPIV mais detectado causando surtos foi o HPIV-3 (CORTEZ *et al.*, 2001; JALAL *et al.*, 2007), mas existe relato do HPIV-4 causando IRH em crianças com paralisia cerebral e membros da equipe médica (LAU *et al.*, 2005). Park e colaboradores (2014) relataram um surto que ocorreu em 2006 na Coreia causado pelos HPIV-1, 2 e 3, sendo o primeiro o mais detectado com 70,3% dos casos positivos. A taxa de detecção dos HPIV-2 e -3 foi de 1,3% e 9,3%, respectivamente, contrastando com o nosso estudo, onde não foram detectados HPIV-2 e que 18% das amostras foram positivas para HPIV-3. O HPIV-4 também foi relacionado à pneumonia grave em paciente que realizou cirurgia cardíaca (McFARLANE *et al.*, 2009).

Um caso de CoVH-OC43 e três de MPVh foram detectados em nossas amostras. Os CoVH estão em constante vigilância devido aos quadros graves de SARS relacionados a estes agentes. Casos de CoVH transmitidos intra-hospitalar foram descritos em diferentes países (ASSIRI *et al.*, 2013; GAGNEUR *et al.*, 2008; KWOK *et al.*, 2007; LEE *et al.*, 2007). A maioria das infecções causadas por MPVh são brandas, mas em pacientes debilitados causam doença grave (KIM *et al.*, 2009).

No Brasil existem quatro estudos sobre IRH causadas por vírus respiratórios com amostras provenientes de São Paulo (DINIZ *et al.*, 2005; DURIGON *et al.* 2010; VIEIRA *et al.*, 2002) e do Rio Grande do Sul (de-PARIS *et al.*, 2014). Vieira e colaboradores (2002) descreveram a ocorrência de quatro casos nosocomiais de VSR em uma enfermaria de pediatria geral (7,6% do total das amostras analisadas). Diniz e colaboradores (2005) avaliaram a ocorrência dos vírus VSR, influenza A e B, PIV-1 a -3 e ADh em lavado traqueal de 23 crianças submetidas a ventilação mecânica. O VSR foi encontrado em 14,1%; o influenza A em 10,2%; co-deteção de VSR e influenza A em uma amostra (1,3%) e o HPIV-3 também encontrado em uma amostra. As técnicas utilizadas nestes trabalhos foram a cultura de células e a imunofluorescência indireta. A diferença de detecção deste estudo com o nossos dados (65% de positividade para o VSR) pode estar na utilização da técnica de detecção, pois a PCR é mais sensível e específica.

Durigon *et al.* (2010) realizaram um estudo de detecção do bocavirus humano em pacientes hospitalizados em pediatria geral, unidade neonatal e UTI. O vírus foi encontrado em 10,7% das amostras analisadas e destes casos 10 foram transmitidos nosocomialmente: quatro estavam na unidade neonatal desde o nascimento, quatro vieram da comunidade e adquiriram IRH, uma adquiriu a infecção 28 dias após o transplante de fígado, outro estava internado para tratamento de leishmaniose visceral e desenvolveu IRH 17 dias depois da admissão. Neste mesmo estudo, outros vírus também foram pesquisados como o VSR e o ADh, além disso, a metodologia empregada foi a mesma no desenvolvimento do nosso trabalho.

Em 2014, de-Paris *et al.* relataram casos de IRH viral em crianças de 0 a 12 anos atendidas no Hospital das Clínicas de Porto Alegre. A metodologia utilizada foi a imunofluorescência indireta para os vírus ADh, VSR, HPIV e influenza A. O VSR foi o mais identificado em todos os anos de estudo (2007-2010) seguido dos HPIV.

8.2 Limitações da amostragem

As amostras foram coletadas através da busca ativa de pacientes com episódios de IRH. O diagnóstico das infecções virais é dependente da qualidade e do manuseio das amostras clínicas. Para a obtenção do espécime clínico para a pesquisa de vírus respiratórios, o aspirado nasofaríngeo foi escolhido, pois permite uma melhor

quantidade e qualidade de material (LOENS *et al.*, 2009). Alguns vieses podem ter ocorrido como em relação à quantidade de amostras, pois os pacientes são removidos rotineiramente de um setor para outro de acordo com a necessidade do mesmo ou transferido para outro hospital não permitindo o acompanhamento do caso. Não obtivemos informações de quatro prontuários devido à impossibilidade de acessá-los. Nenhum paciente foi acompanhado após a alta hospitalar. É possível que as infecções nosocomiais iniciem em domicílio devido ao período de incubação dos vírus (KINNULA *et al.*, 2008). Os vírus pesquisados em nosso estudo tem um período médio de incubação de: 4,4 dias para o VSR; 5,6 dias para o ADh; 1,4 dia para influenza A; 2,6 dias para o HPIV; 3,2 dias para CoVH (LESSLER *et al.*, 2009). Os casos negativos para todos os vírus pesquisados podem representar uma parcela de vírus que não foram pesquisados como o bocavírus ou rinovírus; ou o período de excreção viral pelo paciente pode ter encerrado quando foi solicitada a coleta. Nosso estudo não apresenta grupo controle, pois o seu objetivo foi mostrar a importância dos vírus como agentes etiológicos das IRH.

8.3 As consequências da ocorrência das IRH virais

As consequências causadas por infecções nosocomiais incluem desconforto ao paciente, complicações advindas do quadro clínico e elevação dos custos do hospital com mais carga horária de profissionais, com a troca de medicamentos (principalmente antibióticos) e com cuidados intensivos dependendo da evolução de cada paciente. As informações sobre as consequências das IRH no estudo foram coletadas através do prontuário da criança. Não foi possível precisar um valor monetário de custos das IRH ao HIAS, porém fazendo um paralelo com outros estudos que contabilizaram cada necessidade exigida pelo episódio da IRH como medicamentos, exames laboratoriais, cuidados intensivos e permanência em UTI conclui-se que os gastos financeiros são bastante elevados (HALASA *et al.*, 2005; JACOBS *et al.*, 2013).

O quadro clínico apresentado pelos pacientes é dependente do estado de saúde no momento da IRH. Diferentemente do descrito na literatura, a maioria dos nossos pacientes apresentou IVAS (73,3%); 19,2% foram diagnosticados com pneumonia e 7,5% com bronquiolite. A idade foi um fator relevante para a gravidade da infecção, assim como a presença de co-morbidade. Simon *et al.* (2008) em um estudo comparativo entre crianças prematuras com infecção por VSR adquirido na comunidade

e no hospital concluíram que as infecções adquiridas no hospital são mais graves. Aproximadamente 50% das crianças com IRH precisam de cuidados intensivos contra os 9% das infecções comunitárias ($p < 0,001$). A ventilação mecânica foi necessária em 10% das IRH.

A IVAS, por mais que seja auto-limitada, pode apresentar conseqüências imprevisíveis como complicação cirúrgica. Dentro do nosso trabalho, uma criança com hidrocefalia realizou uma cirurgia para colocar uma válvula de derivação peritoneal. Três dias após o procedimento, ela apresentou sintomas de IRH com espirros constantes o que resultou em deiscência de ferida cirúrgica e hemorragia intracraniana. A rápida ação dos médicos salvou a criança e ela sobreviveu, recuperou-se bem e recebeu alta. Nenhum caso semelhante a este foi relatado na literatura.

A taxa de mortalidade da amostragem foi de 4,2%. Cinco crianças foram a óbito com complicações possivelmente associadas à IRH. Em quatro destes casos foram detectados vírus: dois HPIV-3; um influenza A; e uma co-deteção VSR+ADh+HPIV-4. Três delas tinham co-morbidades: duas apresentavam doença neurológica e outra cardiopatia. Pacientes com doenças de base são susceptíveis a ter infecções graves e podem até culminar com o óbito (ANDRES *et al.*, 2012). Em um estudo realizado por Civardi *et al.* (2013) foi realizado um levantamento de dados sobre diferentes aspectos das IRH de etiologia viral e o índice de mortalidade em surtos hospitalares virais foi similar aos causados por bactérias (7,17% *versus* 6,4%) confirmando a importância dos vírus.

8.4 Prevenção e Controle das IRH virais

A prevenção das IRH de etiologia viral inicia no momento da admissão da criança diagnosticada com síndromes respiratórias, pois é conhecido que uma criança na unidade com IRA propaga vírus respiratórios em superfícies, instrumentos médicos (termômetro e estetoscópio). A viabilidade das partículas virais pode variar de algumas horas a diversos dias (BONNE E GERBA, 2007). Em um hospital uruguaio, foi observada a elevada taxa de óbitos das crianças com IRH causadas por ADh e a conduta adotada de realizar a triagem no momento da admissão do paciente através da coleta de material clínico que posteriormente era submetido a um teste rápido para o vírus mostrou-se bastante eficaz na redução da transmissão do ADh entre as crianças

hospitalizadas e consequente queda nos óbitos de 31,2% para 0% (BARRIOS *et al.*, 2009).

A vacina contra o vírus influenza fornecida anualmente a pessoas com o risco de desenvolver síndromes respiratórias mais complicadas é outro método preventivo que também é utilizado por profissionais de saúde já que eles podem constituir um veículo de transmissão do vírus para dentro do hospital (AMODIO *et al.*, 2014). Eibach *et al.* (2014) mostraram que cinco membros da equipe de um hospital geriátrico em Lyon, França estavam com IRA positiva para influenza e, posteriormente, seis casos de IRH por este vírus foram identificados nos idosos. A investigação confirmou a transmissão da equipe de saúde aos pacientes. Em nosso estudo não foram coletadas amostras dos profissionais de saúde, mas um dos fatores de risco analisados foi se o acompanhante da criança, geralmente a mãe, também estava com IRA, e se adquiriu a doença antes ou depois da criança. E de alguns casos foi possível realizar a coleta e em um caso, uma acompanhante apresentou IRA por VSR e posteriormente a sua filha também adquiriu a infecção positiva para este vírus.

Em nosso estado não existe protocolos sobre o uso do palivizumabe um anticorpo específico contra VSR. Nenhuma criança participante deste estudo mesmo aquelas que possuíam características que as incluem nos critérios do Ministério da Saúde não tomaram a medicação. O calendário vacinal 2013/2014 para prematuros divulgado pela Sociedade Brasileira de Imunizações inclui o palivizumabe. Para a administração do anticorpo é necessário conhecer o período sazonal do vírus. No período do nosso estudo, o VSR foi detectado de janeiro a junho concordando com Moura *et al.* (2013) que mostrou a relação entre a pluviometria e a circulação do VSR em Fortaleza. Em crianças prematuras e com co-morbidades o VSR pode causar infecções graves e o uso deste anticorpo tem eficácia confirmada contra o vírus (KASSIS *et al.*, 2010; MORRIS *et al.*, 2009; O'CONNELL *et al.*, 2011; WANG *et al.*, 2008).

Outro grupo de pacientes vulnerável a infecção pelo VSR são os portadores de neoplasia e transplantados. Lavergne *et al.* (2011) aplicaram uma estratégia de controle rigoroso de IRH causadas por VSR baseado no período de circulação do vírus nos anos anteriores que ocorriam de novembro a maio reduzindo a incidência de IRH na unidade de 42,8 para 3,9 casos por 1000 admissões. De modo semelhante, Cheng *et al.*, (2007) estabeleceram a meta de que os profissionais de saúde utilizassem álcool com constância após a ocorrência de seis surtos causados por MPVh em quatro enfermarias

envolvendo 48 pacientes e quatro profissionais. Após a adoção desta medida somente um surto foi associado ao vírus respiratório.

A apresentação dos nossos dados põe em evidência a necessidade de promover a educação dos profissionais e da população assistida no hospital e insistir nos cumprimentos das normas básicas para o controle das IRH. Na rotina dos hospitais, medidas fundamentais como a lavagem das mãos, isolamento dos pacientes com IRA de etiologia viral, uso de material médico exclusivo e o não compartilhamento de brinquedos não são adotadas devido à elevada demanda de atendimento das instituições hospitalares, sobrecarga de trabalho, limitações financeiras e estruturais o que torna a inexistência de IRH em unidade pediátrica uma realidade utópica.

9 CONCLUSÕES

-Os vírus pesquisados foram detectados em de 65% do total de 120 amostras de pacientes com IRH.

- O VSR, o ADh, o influenza A, o HPIV-3 e o HPIV-4 foram os mais detectados representando 42,3%, 41%, 18%, 18% e 15,38%, respectivamente, das 78 amostras positivas para vírus respiratórios, incluindo as co-deteccões.

-As co-infecções foram encontradas em 21,6% (26/120) das IRH com maior parcela dos casos (73%) associada ao ADh.

-A circulação dos vírus respiratórios ocorreu de acordo com o padrão sazonal dos mesmos quando comparados a estudos anteriores em nossa cidade.

-O fator de risco mais comum foi outra criança com IRA na mesma enfermaria ou acompanhante com IRA e quanto às co-morbidades mais descritas foram as neuropatias (21,67%) e as pneumopatias (12,5%). 47,5% das crianças não apresentavam nenhuma co-morbidade.

-Vírus respiratórios foram detectados em quatro dos cinco óbitos devido às complicações geradas pela IRH.

- Um surto causado por HPIV-1 ocorreu em janeiro de 2013 acometendo quatro crianças de uma mesma enfermaria.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ABDEL-WAHAB, F.; GHONEIM, M.; KHASHABA, M. *et al.* Nosocomial infection surveillance in an Egyptian neonatal intensive care unit. *Journal of Hospital Infection*, v. 83, n. 3, p. 196-199, 2013.

ABBAS, K.Z.; LOMBOS, E.; DUYVURI, V.R. *et al.* Temporal changes in respiratory adenovirus serotypes circulating in the greater Toronto area, Ontario, during December 2008 to April 2010. *Virology Journal*. v. 10, n. 15, 2013. Disponível em <<http://www.virologyj.com/content/10/1/15>>

ABD-JAMIL, J.; TEOH, B-T.; HASSAN, E.H. *et al.* Molecular identification of adenovirus causing respiratory tract infection in pediatric patients at the University of Malaya Medical Center. *BMC Pediatrics*, v.10, n. 46, p. 1-4, 2010.

ABED, Y.; BOIVIN, G. Persistent Human Metapneumovirus Infection in Immunocompromised Child. *Emerging Infectious Diseases*, v. 14, n. 5, p. 854-855, 2008.

ABERLE, J.H.; ABERLE, S.W.; REDLBERGER-FRITZ, M. *et al.* Human Metapneumovirus Subgroup Changes and Seasonality during Epidemics. *The Pediatric Infectious Diseases Journal*, v. 29, n. 11, p. 1016-1018, 2010.

AGUILAR, J.C.; PÉREZ-BREÑA, M.P.; GARCÍA, M.L. *et al.* Detection and Identification of Human Parainfluenza Viruses 1, 2, 3 and 4 in Clinical Samples of Pediatric Patients by Multiplex Reverse Transcription-PCR. *Journal of Clinical Microbiology*, v. 38, n. 3, p. 1191-1195, 2000.

ALANGADEN, G.J. Nosocomial Fungal Infections: Epidemiology, Infection Control, and Prevention. *Infectious Diseases Clinical North American*, v. 25, n. 1, p. 201-225, 2011.

ALBUQUERQUE, M.C.M.; PENA, G.P.A.; VARELLA, R.B. *et al.* Novel Respiratory Virus Infections in Children, Brazil. *Emerging Infectious Diseases*, v. 15, n. 5, p. 806-808, 2009.

ALBUQUERQUE, M.C.; VARELLA, R.B.; SANTOS, N. Acute Respiratory Viral Infections in Children in Rio de Janeiro and Teresopolis, Brazil. *Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo*, v. 54, n. 5, p. 249-255, 2012.

ALLANDER, T.; TAMMI, M.T.; ERIKSON, M. *et al.* Cloning of a human parvovirus by molecular screening of respiratory tract samples. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, v. 102, n. 36, p. 12891-6, 2005.

ALLANDER, T. Human bocavirus. *Journal of Clinical Virology*, v. 41, n. 1, p. 29-33, 2008.

ALLARD, A.; ALBINSSON, B.; WADELL, G. Rapid Typing of Human Adenoviruses by a General PCR Combined with Restriction Endonuclease Analysis. *Journal of Clinical Microbiology*, v. 39, n. 2, p. 498-505, 2001.

ALMEIDA, M.B.; ZERBINATI, R.M.; TATENO, A.F. *et al.* Rhinovirus C and respiratory Exacerbations in children with Cystic Fibrosis. *Emerging Infectious Diseases*, v.16, n. 6, p. 996-9, 2010.

ALONSO, W.J.; LARANJEIRA, B.J.; PEREIRA, S.A.R. *et al.* Comparative Dynamics, Morbidity and Mortality Burden of Pediatric Viral Respiratory Infections in an Equatorial City. *The Pediatric Infectious Disease Journal*, v. 31, n. 1, p. 9-14, 2012.

AMARAL, S.M.; CORTÊS, A.Q.; PIRES, F.R. Pneumonia nosocomial: importância do microambiente oral. *Jornal Brasileiro de Pneumologia*, v. 35, n.11, p. 1116-1124; 2009.

AMARAL, L.M.B. Epidemiologia e Caracterização Molecular do Vírus Parainfluenza humano 1, 2 e 3 em crianças menores de cinco anos de idade atendidas no hospital universitário em 2007, São Paulo- Brasil. 2009. 29 f. Tese (Doutorado em Ciências)- Instituto de Ciências Biomédicas, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2009.

AMERICAN ACADEMY OF PEDIATRICS. Policy Statement- Modified Recommendations for Use of Palivizumab for Prevention of Respiratory Syncytial Virus Infections. *Pediatrics*, v. 124, n. 6, p. 1694-1701, 2009.

AMODIO, E.; RESTIVO, V.; FIRENZE, A. *et al.* Can Influenza vaccination coverage among healthcare workers influence the risk of nosocomial influenza-like illness in hospitalized patients? *The Journal of Hospital Infection*, v. 86, n. 3, p. 182-187, 2014.

ANDRES, S.; BAUER, G.; RODRIGUEZ, S. *et al.* Internação devido à infecção pelo vírus sincicial respiratório em pacientes menores de 2 anos com doença cardíaca congênita hemodinamicamente significativa. *Jornal de Pediatria*, v. 88, n. 3, p. 246-52, 2012.

ANVISA. Agência Nacional de Vigilância Sanitária, Microbiologia Clínica para o Controle de Infecção Relacionada à Assistência à Saúde. Módulo 9: Infecções Virais/ *Agência Nacional de Vigilância Sanitária – Brasília: Anvisa, p. 150, 2013a*

ANVISA. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Programa Nacional de Prevenção e Controle das Infecções Relacionadas à Assistência à Saúde (2013-2015). *Gerência Geral de Tecnologia em Serviços de Saúde- GGTES. Brasília, setembro de 2013. Disponível em < <http://portal.anvisa.gov.br> > Acesso em 22 de outubro de 2013b*

ANVISA. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Critérios Diagnósticos para Infecções Relacionadas à Assistência à Saúde. Disponível em: <<http://www.anvisa.gov.br/hotsite/segurancadopaciente/documentos/junho/Modulo%202%20-%20Crit%C3%A9rios%20Diagnosticos%20IRA%20Saude.pdf>> Acesso em 20 de agosto de 2013c

ANVISA. Portaria n. 158, de 15 de agosto de 2012. Institui a Comissão Nacional de Prevenção e Controle de Infecção Relacionada à Assistência a Saúde (CNCIRAS). Brasília: *Diário Oficial da União*, Seção 2, 15 de agosto de 2012.

ARDEN, K.E.; MACKAY, I.M. Newly identified human rhinoviruses: molecular methods heat up the cold viruses. *Reviews in Medical Virology*, v. 20, n.3, p. 156-76, 2010.

ARDEN, K.E.; McERLEAN, P.; NISSEN, M.D.; SLOOTS, T.P.; MACKAY, I.M. Frequent Detection of Human Rhinoviruses, Paramyxoviruses, Coronaviruses and Bocavirus During Acute Respiratory Tract Infections. *Journal of Medical Virology*, v. 78, n. 9, p. 1232-1240, 2006.

ARNOLD, J.C.; SINGH, K.K.; SPECTOR, S.A.; SAWYER, M.H. Human bocavirus: prevalence and clinical spectrum at a children's hospital. *Clinical Infectious Diseases*, v. 43, n. 3, p. 283-288, 2006.

ARRUDA, E.; HAYDEN, F.G.; MCAULIFFE, J.F.; *et al.* Acute Respiratory Viral Infections in Ambulatory Children of Urban Northeast Brazil. *The Journal of Infectious Diseases*, v.164, n.2, p. 252-8, 1991.

ARRUDA, E.; PITKARANTA, A.; WITEK, T.J. *et al.* Frequency and Natural History of Rhinovirus Infections in Adults during Autumn. *Journal of Clinical Microbiology*, v. 35, n. 11, p. 2864-68, 1997.

ASEMBERGIENE, J.; GURSKIS, V.; KEVALAS, R.; VALLINTELIENE, R. Nosocomial infections in the pediatric intensive care units in Lithuania. *Medicina (Kaunas)*, v. 45, n.1, p. 29-36, 2009.

ASSIRI, A.; McGEER, A.; PERL, T.M. *et al.* Hospital Outbreak of Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus. *The New England Journal of Medicine*, v. 369, n. 5, p. 407-416, 2013.

AZEVEDO, V.M.C. Avaliação das Comissões de Controle de Infecção Hospitalar dos Hospitais Públicos Municipais e Estaduais de Grande Porte na Cidade de Fortaleza-Ceará. [Dissertação] Universidade Estadual do Ceará, Fortaleza, 120 f., 2008.

BARRIOS, P.; PERA, V.L.; ICARDI, A. *et al.* Infecciones intrahospitalares por adenovirus em niños asistidos en El Centro Hospitalario Pereira Rossell, 2001-2006. *Revista Médica del Uruguay*, v. 25, n. 2, p. 102-109, 2009.

BARROS, L.M.; BENTO, J.N.C.; CAETANO, J.A. *et al.* Prevalência de microorganismos e sensibilidade antimicrobiana de infecções hospitalares em unidade de terapia intensiva de hospital público no Brasil. *Revista de Ciências Farmacêuticas Básicas e aplicadas*, v. 33, n. 3, p. 429-435, 2012.

BASTIEN, N.; WARD, D.; CAESELEE, P.V.; BRANDT, K. *et al.* Human Metapneumovirus Infection in the Canadian Population. *Journal of Clinical Microbiology*, v. 41, n. 10, p. 4642-46, 2003.

BARKER, J.; STEVENS, D. BLOOMFIELD, S.F. Spread and prevention of some common viral infections in community facilities and domestic homes. *Journal of Applied Microbiology*, v. 91, n. 1, p. 7–21, 2001.

BASTIEN, N.; BRANDT, K.; DUST, K.; WARD, D.; LI, Y. Human Bocavirus infection, Canada. *Emerging Infectious Diseases*, v. 12, n. 5, p. 848–850, 2006.

BASTIEN, N.; ANDERSON, K.; HART, L. *et al.* Human coronavirus NL63 infection in Canada. *The Journal of Infectious Diseases*, v.191, n. 4, p. 503–506, 2005.

BEZERRA, P.G.M.; CORREIA, J.B.; DUARTE, M.C. M. B.; FONSECA, A.M. *et al.* Viral and Atypical Bacterial Detection in Acute Respiratory Infection in Children Under Five Years. *PLoS ONE*, v. 6, n. 4, e18928, 2011.

BILLAUD, G.; MORFIN, F.; VABRET, A. *et al.* Human parainfluenza virus type 4 infections: a report of 20 cases from 1998 to 2002. *Journal Clinical Virology*, v. 34, n. 1, p. 48-51, 2005.

BIZZINTINO, J.; LEE, W.M.; LAING, I.A. *et al.* Association between human rhinovirus C and C severity of acute asthma in children. *European Respiratory Journal*, v. 37, n. 5, p. 1037-1042, 2011.

BOIVIN, G.; ABED, Y.; PELLETIER, G. *et al.* Virological Features and Clinical Manifestations Associated with Human Metapneumovirus: A new Paramyxovirus Responsible for Acute Respiratory- Tract Infections in All Age Groups. *The Journal of Infectious Diseases*, v. 186, n. 9, p. 1330-4, 2002.

BONFIM, C.M.; NOGUEIRA, M.L.; SIMAS, P.V.M. *et al.* Frequent respiratory pathogens of respiratory tract infections in children attending daycare centers. *Jornal de Pediatria*, v. 87, n. 5, p. 439-44, 2011.

BOONE, S.A.; GERBA, C.P. Significance of Fomites in the Spread of Respiratory and Enteric Viral Disease. *Applied and Environmental Microbiology*, v. 73, n. 6, p. 1687-1696, 2007.

BOUSCAMPBART-DUCHAMP, M.; LINA, B.; TROMPETTE, A. *et al.* Detection of Human Metapneumovirus RNA Sequences in Nasopharyngeal Aspirates of Young French Children with Acute Bronchiolitis by Real-Time Reverse Transcriptase PCR and Phylogenetic Analysis. *Journal of Clinical Microbiology*, v. 43, n. 3, p. 1411-1414, 2005.

BRASIL. Ministério da Saúde. Portaria 196 de 24 de junho de 1993. Brasília: *Diário Oficial da União*; 24 de junho de 1993

BRASIL. Lei no. 9.782, de 26 de janeiro de 1999. Dispõe sobre a criação da Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Brasília: *Diário Oficial da União*; 1999

BRASIL. Ministério da Saúde. Portaria 2616 de 12 de maio de 1998. Brasília: *Diário Oficial da União*; 13 de maio de 1998. Seção 1, p. 133

BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE, Uso Profilático do Palivizumabe em Crianças com Alto Risco para Doença por Vírus Sincicial Respiratório. *Boletim Brasileiro de Avaliação de Tecnologias em Saúde*, n. 15, p. 1-14, 2011.

BRIESE, T.; RENWICK, N.; VENTER, M.; *et al.* Global Distribution of Novel Rhinovirus Genotype. *Emerging Infectious Diseases*, v. 14, n.6, p. 944-947, 2008.

BONT, L. Nosocomial RSV infection control and outbreak management. *Pediatric Respiratory Reviews*, v. 10, n. 1, p. 16-17, 2008.

BUNYANA, D.; RITCHIEA.; JENKINSB, D.; COIA, J.E. Respiratory and facial protection: a critical review of recent literature. *The Journal of Hospital Infection*, v. 85, n. 3, p. 165-169, 2013.

CABEÇA, T.K.; CARRAROL, E.; WATANABE, A. Infections with human coronaviruses NL63 and OC43 among hospitalised and outpatient individuals in São Paulo, Brazil. *Memórias do Instituto Oswaldo Cruz*, v. 107, n.5, p. 693-694, 2012.

CABELLO, C.; MANJARREZ, M.E.; OLIVEIRA, R. *et al.* Frequency of viruses associated with acute respiratory infections in children younger than five years of age at a locality of Mexico City. *Memórias do Instituto Oswaldo Cruz*, v. 101, n.1, p. 21-24, 2006.

CAI, X-Y.; WANG, Q.; LIN, G-Y. *et al.* Respiratory Virus Infections Among Children in South China. *Journal of Medical Virology*, DOI 10.1002/jmv.23931, 2014.

CALEGARI, T.; QUEIROZ, D.A.O.; YOKOSAWA, J. *et al.* Clinical- Epidemiological Evaluation of Respiratory Syncytial Virus Infection in Children Attended in a Public Hospital in Midwestern Brazil. *The Brazilian Journal of Infectious Diseases*, v. 9, n. 2, p. 156-161, 2005.

CALVO, C.; GARCÍA-GARCÍA, M.L.; BLANCO, C. *et al.* Human bocavirus infection in a neonatal intensive care unit. *The Journal of Infection*, v. 57, n. 3, p. 269- 271, 2008.

CAMARGO, C.N.; CARRARO, E.; GRANATO, C.F.; BELLEI, N. Human rhinovirus infections in symptomatic and asymptomatic subjects. *Brazilian Journal Microbiology* [online], v.43, n.4, p. 1641-1645, 2012.

CARDOSO, T.; RIBEIRO, O; ARAGÃO, I. *et al.* Differences in Microbiological Profile between Community- Acquired, Healthcare- Associated and Hospital-Acquired Infections. *Acta Médica Portuguesa*, v. 26, n. 4, p. 377-384, 2013.

CARDUCCI, A.; VERANI, M.; LOMBARDI, R.; CASINI, B.; PRIVITERA, G. Environmental survey to assess viral contamination of air and surfaces in hospital settings. *The Journal of Hospital Infection*, v. 77, n. 3, p. 242-247, 2011.

CARNEIRO, M.; KRUMMENAUER, E.C.; MACHADO, J.A. Vigilância de vírus respiratórios em crianças hospitalizadas durante a pandemia de H1N1. *Revista da Associação Médica do Rio Grande do Sul*, v. 54, n. 2, p. 259-60, 2010.

CASTRO-RODRIGUEZ, J.A.; DASZENIES, C.; GARCIA, M. MEYER, R.; GONZALES, R. Adenovirus Pneumonia in Infants and Factors for Developing Bronchiolitis Obliterans: A 5-Year Follow-Up. *Pediatric Pulmonology*, v. 41, n. 10, p. 947–953, 2006.

CDC. Center for Disease Control and Prevention. Healthcare-associated Infections: The burden. Disponível em: < <http://www.cdc.gov/HAI/burden.html> > Acessado em 22 de outubro de 2013.

CECCATO, A.; GONZALÉZ, A.; HEREZ, M. *et al.* Neumonía asociada al cuidado de la salud. *Medicina* (Buenos Aires), v. 17, n. 1, p.19-23, 2014.

CHENG, V.C.C.; WU, A.K.L.; CHEUNG, C.H.Y. *et al.* Outbreak of human metapneumovirus infection in psychiatric inpatients: implications for directly observed use of alcohol hand rub in prevention of nosocomial outbreaks. *The Journal of Hospital Infection*, v. 67, n. 4, p. 336-343, 2007.

CHINCHA, O.; CORNELIO, E.; VALVERDE, V.; AZEVEDO, M. Nosocomial infections associated to invasive derives in the intensive care units of a national hospital of Lima, Peru. *Revista Peruana de Medicina Experimental y Salud Publica*, v. 30, n. 4, p. 616-620, 2013.

CHIU, S.S.; CHAN, K.H.; CHU, K.W. *et al.* Human coronavirus NL63 infection and other coronavirus infections in children hospitalized with acute respiratory disease in Hong Kong, China. *Clinical Infectious Diseases*, v. 40, n. 12, p. 1721–1729, 2005.

CHOI, E.H.; LEE, H.J.; KIM, S.J. *et al.* The association of newly identified respiratory viruses with lower respiratory tract infections in Korean children, 2000–2005. *Clinical Infectious Diseases*, v. 43, n. 5, p. 585–592, 2006.

CHOI, S.H.; HONG, S.B.; KO, G.B. *et al.* Viral infection in patients with severe pneumonia requiring intensive care unit admission. *American Journal Respiratory Critical Care Medicine*, v. 186, n. 4, p. 325-32, 2012.

CHU, H.Y.; ENGLUND, J.A.; PODCZERVINSKI, S. *et al.* Nosocomial Transmission of Respiratory Syncytial Virus in an Outpatient Cancer Center. *Biology of Blood Marrow Transplantation*, v. 20, n. 6, p. 844-51, 2014.

CIVARDI, E.; TZIALLA, C.; BALDANTI, F. *et al.* Viral outbreaks in neonatal intensive care units: What we do not know. *American Journal of Infection Control*, v. 41, n. 10, p. 854-6, 2013.

CLAAS, E.C.J.; SPRENGER, M.J.W.; KLETER, G.E.M. *et al.* Type-specific identification of influenza viruses A, B and C by polymerase chain reaction. *Journal of Virological Methods*, v. 39, n. 1-2, p. 1-13, 1992.

COSTA, L.B.; CARDOSO, M.R.A.; FERREIRA, C.G. *et al.* National prevalence survey in Brazil to evaluate the quality of microbiology laboratories: the importance of defining priorities to allocate limited resources. *Revista Panamericana de Salud Publica*, v. 33, n.1, p. 73-78, 2013.

COSTA, L.F.C.; QUEIROZ, A.O.; SILVEIRA, H.L. Human Rhinovirus and Disease Severity in Children. *Pediatrics*, v. 133, p. 312-323, 2014.

COUTO, R.G.; PEDROSA, T.M.G.; NOGUEIRA, J.M. Infecções Hospitalares e outras complicações não infecciosas: epidemiologia, controle e tratamento. 3^a ed. Rio de Janeiro: MEDSI; 2003.

CUEVAS, L.E.; NASSER, A.M.B.; DOVE, W. *et al.* Human Metapneumovirus and Respiratory Syncytial Virus, Brazil. *Emerging Infectious Diseases*, v. 9, n. 12, p. 1626-1628, 2003.

DALAMON, R.; ASNAGHI, P.; BIEDAK, E. Egressos por enfermedad respiratoria en lactantes y niños em hospitales de La Ciudad de Buenos Aires. *Archivos Argentinos de Pediatría*, v. 97, n. 4, p. 227-235, 1999.

DEBUR, M.C.; BORDIGNON, J.; SANTOS, C.N.D. *et al.* Acute respiratory infection by human metapneumovirus in children in southern Brazil. *Journal of Clinical Virology*, v. 39, n. 1, p.59-62, 2007.

de-PARIS, F.; BECK, C.; PIRES, M.R. *et al.* Viral epidemiology of respiratory infections among children at a tertiary hospital in Southern Brazil. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*, v. 47, n. 2, p. 223-226, 2014.

DINIZ, E.M.A.; VIEIRA, R.A.; CECCON, M.E.J. *et al.* Incidence of Respiratory Viruses in Preterm Infants Submitted to Mechanical Ventilation. *Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo*, v. 47, n.1, p. 37-44, 2005.

DROSTEN, C.; GÜNTHER, S.; PREISER, W. *et al.* Identification of a novel coronavirus in patients with severe acute respiratory syndrome. *The New England Journal of Medicine*, v. 348, n. 20, p. 1967-76, 2003.

DURIGON, G.S.; OLIVEIRA, D.B.L.; VOLLET, S.B. *et al.* Hospital-acquired human bocavirus in infants. *The Journal of Hospital Infection.*, v. 76, n. 2, p. 171-3, 2010.

EBIHARA, T.; ENDO, R.; MA, X.; ISHIGURO, N.; KIKUTA, H. Detection of Human Metapneumovirus Antigens in Nasopharyngeal Secretions by an Immunofluorescent-Antibody Test. *Journal of Clinical Microbiology*, v. 43, n. 3, p. 1138-1141, 2005.

ECHAVARRÍA, M. Adenoviruses in Immunocompromised Hosts. *Clinical Microbiology Reviews*, v. 21, n.4, p. 704-715, 2008.

ECHEVARRIA, J.E.; ERDMAN, D.D.; SWIERKOSZ, E.M. *et al.* Simultaneous detection and identification by human parainfluenza viruses 1, 2 and 3 from clinical samples by multiplex PCR. *Journal of Clinical Microbiology*, v. 36, n. 5, p. 1388-1391, 1998.

EGLI, A.; BUCHER, C.; DUMOULIN, A. *et al.* Human metapneumovirus infection after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Infection*, v. 40, n. 6, p. 677-684, 2012.

EIBACH, D.; CASALEGNO, J-S.; BOUSCAMBERT, M. *et al.* Routes of transmission during a nosocomial influenza A (H3N2) outbreak among geriatric patients and healthcare workers. *The Journal of Hospital Infection*, v. 86, n. 3, p. 188-193, 2014.

EILDELMAN, A.I.; MEGGED, O.; FELDMAN, R.; TOKER, O. The Burden of Respiratory Syncytial Virus Bronchiolitis on a Pediatric Inpatient Service. *The Israel Medical Association Journal*, v. 11, n. 9, p. 533-536, 2009.

EL-NAWAWY, A.A.; ABD EL-FATTAH, M.M.; METWALLY, H.A. *et al.* One year study of bacterial and fungal nosocomial infections among patients in pediatric intensive care unit (PICU) in Alexandria. *Journal of Tropical Pediatrics*, v. 52, n. 3, p. 185-91, 2006.

EL-SAHLY, H.M.; ATMAR, R.L.; GLEZEN, W.P.; GREENBERG, S.B. Spectrum of Clinical Illness in Hospitalized Patients with "Common Cold" Virus Infections. *Clinical Infectious Diseases*, v. 31, n. 1, p. 96-100, 2000.

ESPER, F.; WEIBEL, C.; FERGUSON, D. *et al.* Evidence of a novel human coronavirus that is associated with respiratory tract disease in infants and young children. *The Journal Infectious Diseases*, v.191, n. 4, p. 492-498, 2005.

ESPOSITO, S.; BOSIS, S.; NIESTERS, H.G. *et al.* Impact of human coronavirus infections in otherwise healthy children who attended an emergency department. *Journal Medical Virology*, v. 78, n. 12, p. 1609–1615, 2006.

FALSEY, A.R.; ERDMAN, D.D.; ANDERSON, L.J.; WALSH, E.E. Human metapneumovirus infection in young and elderly adults. *The Journal of Infectious Diseases*, v. 187, n. 5, p. 785-90, 2003.

FÉ, M.M.M.; MONTEIRO, A. J.; MOURA, F. E. A. Parainfluenza Virus Infections in a Tropical City: Clinical and Epidemiological Aspects. *The Brazilian Journal of Infectious Diseases*, v. 12, n.3, p. 192-197, 2008.

FERONE, E.A.; BEREZIN, E.N.; DURIGON, G.S. *et al.* Clinical and epidemiological aspects related to the detection of adenovirus or respiratory syncytial virus in infants hospitalized for acute lower respiratory tract infection. *Jornal de Pediatria (Rio de Janeiro)*, v. 90, n. 1, p. 42-49, 2014.

FILHO, L.V.R.F.S.; ZERBINATI, M.; TATENO, A.F. *et al.* The Differential Clinical Impact of Human Coronavirus Species in Children with Cystic Fibrosis. *The Journal of Infectious Diseases*, v. 206, n. 3, p. 384-8, 2012.

FOUCHIER, R.A.; HARTWIG, N.G.; BESTEBROER, T.M. *et al.* A previously undescribed coronavirus associated with respiratory disease in humans. *Proceeding of the National Academy Sciences of the United States of American*, v. 101, n. 16, p. 6212–6216, 2004.

FOULONGNE, V.; OLEJNIK, Y.; PEREZ, V.; ELAERTS, S.; RODIERE, M.; SEGONDY, M. Human bocavirus in French children. *Emerging Infectious Diseases*, v. 12, n. 8, p. 1251–1253, 2006.

FRY, A.M.; CURNS, A.T.; HARBOUR, K. *et al.* Seasonal trends of human parainfluenza viral infections: United States, 1990-2004. *Clinical Infectious Diseases*, v. 43, n. 8, p. 1016-22, 2006.

FOLZ, R.J.; ELKORDY, M.A. Coronavirus pneumonia following autologous bone marrow transplantation for breast cancer. *Chest*, v. 115, n. 3, p. 901–905, 1999.

GAGLIARDI, T.B.; IWAMOTO, M.A.; PAULA, F.E. Human bocavirus respiratory infections in children. *Epidemiology Infections*. v. 137, n. 7, p. 1032-36, 2009.

GALIANO, M.; VIDELA, C.; PUCH, S.S. *et al.* Evidence of human metapneumovirus in children in Argentina. *Journal of Medical Virology*, v. 72, n. 2, p. 299-303, 2004.

GAGNEUR, A.; VALLET, S.; TALBOT, P.J. *et al.* Outbreaks of human coronavirus in a paediatric and neonatal intensive care unit. *European Journal of Pediatrics*, v. 167, n. 12, p. 1427-1434, 2008.

GAGNEUR, A.; SIZUN, J.; VALLET, S. *et al.* Coronavirus-related nosocomial viral respiratory infections in a neonatal and paediatric intensive care unit: a prospective study. *The Journal Hospital Infections*, v. 51, n. 1, p. 59–64, 2002.

GAUNT, E.R.; HARDIE, A.; CLAAS, E.C.J. *et al.* Epidemiology and Clinical Presentations of the Four Human Coronaviruses 229E, HKU1, NL63 e OC43 Detected over 3 years Using a Novel Multiplex Real-Time PCR Method. *Journal of Clinical Microbiology*, v. 48, n. 8, p. 2940-2947, 2010.

GARDINASSI, E.R.; SIMAS, P.V.M.; SALOMÃO, J.B.; *et al.* Seasonality of viral respiratory infections in southeast of Brazil: the influence of temperature and air humidity. *Brazilian Journal Microbiology*, v. 43, n. 1, p. 98-108, 2012.

GERNA, G.; PERCIVALLE, E.; SARASINI, A. *et al.* Human respiratory coronavirus HKU1 versus other coronavirus infections in Italian hospitalised patients. *Journal of Clinical Virology*, v. 38, n. 3, p. 244–250, 2007.

GERNA, G.; CAMPANINI, G.; ROVIDA, F. *et al.* Genetic variability of human coronavirus OC43-, 229E-, and NL63-like strains and their association with lower

respiratory tract infections of hospitalized infants and immunocompromised patients. *Journal of Medical Virology*, v. 78, n. 7, p. 938–949, 2006.

GHATTAS, C.; MOSSAD, S.B. Fatal human metapneumovirus and influenza B virus co-infection in an allogeneic hematopoietic stem cell transplant recipient. *Transplant Infectious Disease*, v. 14, n. 5, p. 41-43, 2012.

GOINS, W.P.; TALBOT, H.K.; TALBOT, T.R. Health Care-Acquired Viral Respiratory Diseases. *Infectious Disease Clinics of North America*, v. 25, n. 1, p. 227-244, 2008.

GOLDMANN, D.A. Epidemiology and Prevention of Pediatric Viral Respiratory Infections in Health-Care Institutions. *Emerging Infectious Diseases*, v. 7, n. 2, p. 249-253, 2001.

GOOSKENS, J.; JONGES, M.; CLAAS, E.C. *et al.* Morbidity and mortality associated with nosocomial transmission of oseltamivir-resistant influenza A (H1N1) virus. *The Journal of the American Medical Association*, v. 301, n. 10, p. 1042-1046, 2009.

GRAF, K.; CHABERNY, I.F.; VONBERG, R.P. Beliefs about hand hygiene: A survey in medical students in their first clinical year. *American Journal of Infection Control*, v. 39, n. 10, p. 885-8, 2011.

GRAVES, N. Economics and Prevention Hospital-acquired Infection. *Emerging Infectious Diseases*, v. 10, n. 4, p. 561-566, 2004.

GRAY, G.C.; CAPUANO, A.W.; STTERQUIST, S.F. *et al.* Human Metapneumovirus, Peru. *Emerging Infectious Diseases*, v. 12, n. 2, p. 347-350, 2006.

GRAY, G.C.; MCCARTHY, T.; LEBECK, M.G. *et al.* Genotype prevalence and risk factors for severe clinical adenovirus infection, United States 2004-2006. *Clinical Infectious Diseases*, v. 45, n. 9, p. 1120-31, 2007.

GUERY, B.; POISSY, J.; el MANSOUF, L. *et al.* Clinical features and viral diagnosis of two cases of infection with Middle East Respiratory Syndrome coronavirus: a report of nosocomial transmission. *Lancet*, v. 381, n. 9885, p. 2265-72, 2013.

GUIMARÃES, M.M.; ROCCO, J.R. Prevalence of ventilator-associated pneumonia in a university hospital and prognosis for the patients affected. *Jornal Brasileiro de Pneumologia*, v. 32, n. 4, p.339-46, 2006.

HALASA, N.B.; WILLIAMS, J.V.; WILSON, G.J. *et al.* Medical and economic impact of a respiratory syncytial virus outbreak in a neonatal intensive care unit. *The Pediatric Infectious Diseases Journal*, v. 24, n. 12, p. 1040-4, 2005.

HALL, C.B. The Spread of Influenza and Other Respiratory Viruses: Complexities and Conjectures. *Clinical Infectious Diseases*, v. 45, n. 3, p.353–9, 2007.

HALL, C.B. Nosocomial Viral Respiratory Infections: Perennial Weeds on Pediatric Wards. *The American Journal of Medicine*, v. 70, n. 3, p. 670-6, 1981.

HALL, C.B. Nosocomial Respiratory Syncytial Virus Infections: The “Cold War” Has not Ended. *Clinical Infectious Diseases*, v. 31, n. 2, p. 590-6, 2000.

HAMRE, D.; PROCKNOW, J.J. A new virus isolated from the human respiratory tract. *Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine*, v. 121, n. 1, p. 190-3, 1966.

HARRACH, B.; BENKÖ, M.; BOTH, G.W. *et al.* *Adenoviridae*. In: KING, A.M.Q.; ADAMS, M.J.; CARSTENS, E.B.; LEFKOWITZ, E.J.(Ed) *Virus Taxonomy*. Oxford: Elsevier, p. 125-141, 2011.

HENRICKSON, K.J. Parainfluenza Viruses. *Clinical Microbiology Reviews*, v. 16, n. 2, p. 242-264, 2003.

HERRERA-RODRIGUEZ, D.H.; HOZ, F.; MARIÑO, C. *et al.* Adenovirus en Niños Menores de Cinco Años. Patrones de Circulación, Características Clínicas y

Epidemiológicas en Colombia, 1997-2003. *Revista de Salud Pública*, v. 9, n.3, p.420-429, 2007.

HOLLMMEYER, H.; HAYDEN, F.; MOUNTS, A.; BUCHHOLZ, U. Review: interventions to increase influenza vaccination among healthcare workers in hospitals. *Influenza and Other Respiratory Viruses*. v. 7, n. 4, p. 604-21, 2012.

HON, K-L.; LEUNG, A.K.C. Severe Childhood Respiratory Viral Infections. *Advances in Pediatrics*, v. 56, p. 47-73, 2009.

HONG, J-Y.; LEE, H-J.; PIEDRA, P.A. *et al.* Lower Respiratory Tract Infections due to Adenovirus in Hospitalized Korean Children: Epidemiology, Clinical Features, and Prognosis. *Clinical Infectious Diseases*, v. 32, n. 10, p. 1423–9, 2001.

HORCAJADA, J.P.; PUMAROLA, T.; MARTINEZ, J.A.; TAPIAS, G. *et al.* A nosocomial outbreak of influenza during a period without influenza epidemic activity. *The European Respiratory Journal*, v. 21, n. 2, p. 303–307, 2003.

ICTV db. International Committee on Taxonomy of Viruses database [ICTVdb] Disponível em < <http://phene.cpmc.columbia.edu> > Acessado em 28 de outubro de 2013.

JACKSON, D.J. The role of rhinovirus infections in the development of early childhood asthma. *Current Opinions Allergy Clinical Immunology*, v. 10, n. 2, p. 133-138, 2010.

JACOBS, P.; LIER, D.; GOOCH, K. *et al.* A model of the costs of community and nosocomial pediatric respiratory syncytial virus infections in Canadian hospitals. *Canadian Journal Infectious Diseases and Medical Microbiology*, v. 24, n. 1, p. 22-26, 2013.

JALAL, H. BIBBY, D.F.; BENNETT, J. *et al.* Molecular Investigations of an Outbreak of Parainfluenza Virus Type 3 and Respiratory Syncytial Virus Infections in a Hematology Unit. *Journal of Clinical Microbiology*, v. 45, n. 6, p. 1690-96, 2007.

JONGES, M.; RAHAMAT-LANGENDOEN, J.; MEIJER, A. *et al.* Sequence-based identification and characterization of nosocomial influenza A (H1N1)pdm09 virus infections. *The Journal of Hospital Infection*. v. 82, n. 3, p. 187-93, 2012.

KASSIS, C.; CHAMPLIN, R.E.; HACHEM, R.Y. *et al.* Detection and Control of a Nosocomial Respiratory Syncytial Virus Outbreak in a Stem Cell Transplantation Unit: The Role of Palivizumab. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*, v. 16, n. 9, p. 1265-1271, 2010.

KAHN, J. Human bocavirus: clinical significance and implications. *Current Opinions in Pediatrics*, v. 20, n. 1, p. 62–66, 2008.

KATZ, M.A.; SCHOUB, B.D.; HERAUD, M.J. *et al.* Influenza in Africa: Uncovering the Epidemiology of a Long-Overlooked Disease. *The Journal of Infectious Diseases*, v. 206 (S1), p. 1-4, 2012.

KESEBIR, D.; VAZQUEZ, M.; WEIBEL, C. *et al.* Human Bocavirus Infection in Young Children in the United States: Molecular Epidemiological Profil and Clinical Characteristics of a Newly Emerging Respiratory Virus. *The Journal of Infectious Diseases*, v. 194, n. 9, p.1276-82, 2006.

KIM, C.K.; CHOI,J.; CALLAWAY, Z. *et al.* Clinical and Epidemiological Comparison of Human Metapneumovirus and Respiratory Syncytial Virus in Seoul, Korea, 2003-2008. *Journal of Korean Medical Science*, v. 25, n. 3, p. 342-347, 2010.

KIM, S.; SUNG, H.; IM, H.J.; HONG, S.J.; KIM, M-N. Molecular Epidemiology Investigation of a Nosocomial Outbreak of Human Metapneumovirus Infection in a Pediatric Hemato-Oncology Patient Population. *Journal of Clinical Microbiology*, v. 47, n. 4, p. 1221-1224, 2009.

KINNULA, S.E.; RENKO, M.; TAPIAINEN, T.; KNUUTINEN, M.; UHARI, M. Hospital-associated infections during and after care in a paediatric infectious disease ward. *The Journal of Hospital Infection*, v. 68, n. 4, p. 334-340, 2008.

KON, M.; WATANABE, K.; TAZAWA, T. *et al.* Detection of human coronavirus NL63 and OC43 in children with acute respiratory infections in Niigata, Japan, between 2010 and 2011. *Japanese Journal of Infectious Diseases*, v. 65, n. 3, p. 270–272, 2012.

KUMAR, D.; HUMAR, A. Respiratory Viral Infections in Transplant and Oncology Patients. *Infectious Disease Clinics of North America*, v. 24, n. 2, p. 395-412, 2010.

KWOK, K.O.; LEUNG, G.M.; LAM, W.L.; RILEY, S. Using models to identify routes of nosocomial infection: a large hospital outbreak of SARS in Hong Kong. *Proceedings Biological Science of The Royal Society*, v. 274, n. 1610, p. 611-17, 2007.

KWON, J-M.; SHIM, J.W.; KIM, D.S. *et al.* Prevalence of respiratory viral infection in children hospitalized for acute lower respiratory tract diseases, and association of rhinovirus and influenza virus with asthma exacerbations. *Korean Journal Pediatrics*, v. 57, n. 1, p. 29-34, 2014.

LAI, C.Y.; LEE, C.J.; LU, C.Y. *et al.* Adenovirus serotype 3 and 7 infection with acute respiratory failure in children in Taiwan, 2010–2011. *PLoS One*, v. 8, n. 1, e53614, 2013.

LAMB, R.A. e PARKS, G.D. *Paramyxoviridae: The Viruses and Their Replication*. In: KNIPE, D.M.; HOWLEY, P.M. (Ed.) *Fields Virology*, 5th edition, Lippincott Williams & Wilkins, 2007.

LAU, S.K.P.; TO, W.; TSE, P.W.T. *et al.* Human Parainfluenza Virus 4 Outbreak and the Role of Diagnostic Tests. *Journal Clinical Microbiology*, v. 43, n. 09, p. 4515-4521, 2005.

LAU, S.K.P.; LI, K.S.M.; CHAU, K. Clinical and Molecular Epidemiology of Human Parainfluenza Virus 4 Infections in Hong Kong: Subtype 4B as common as Subtype 4A. *Journal of Clinical Microbiology*, v. 47, n. 5, p. 1549-1552, 2009.

LAU, S.K.P.; WOO, P.C.Y.; YIP, C.C.Y. *et al.* Coronavirus HKU1 and Other Coronavirus Infections in Hong Kong. *Journal of Clinical Microbiology*, v. 44, n. 6, p. 2063-2071, 2006.

LAI, M.M.C.; PEARLMAN, S.; ANDERSON, L.J. *Coronaviridae*. In: KNIPE, D.M.; HOWLEY, P.M. (Ed.) *Fields Virology*. Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins; p. 1306-1327, 2007.

LAVERGNE, V.; GHANNOUM, M.; WEISS, K. *et al.* Successful Prevention of respiratory syncytial virus nosocomial transmission following an enhanced seasonal infection control program. *Bone Marrow Transplantation*, v. 46, n. 1, p. 137-142, 2011.

LEE, N.; CHAN, P.K.S.; YU, I.T. *et al.* Co-circulation of human metapneumovirus and SARS-associated coronavirus during a major nosocomial SARS outbreak in Hong Kong. *Journal of Clinical Virology*, v. 40, n. 4, p. 333-37, 2007.

LEUNG, A.K.C.; KELLNER, J.D.; DAVIES, H.D. Respiratory Syncytial Virus Bronchiolitis. *Journal of the National Medical Association*, v. 97, n. 12, p. 1708-1713, 2005.

LIN, F.; ZENG, A.; YANG, N.; LIN, H. *et al.* Quantification of human bocavirus in lower respiratory tract infections in China. *Infectious Agents and Cancer*, v. 2, n.3, p. 1-9, 2007.

LIU, W-K.; LIU, Q.; CHEN, D-H. *et al.* Epidemiology and clinical presentation of the four human parainfluenza virus types. *BMC Infectious Diseases*, v. 13, n. 28. Disponível em < <http://www.biomedcentral.com/1471-2334/13/28> > Acessado em 28 de outubro de 2013.

LOENS, K.; VAN HEIRSTRAETEN, L.; MALHOTRA-KUMAR, S.; *et al.* Optimal Sampling Sites and Methods for Detection of Pathogens Possibly Causing Community-Acquired Lower Respiratory Tract Infections. *Journal of Clinical Microbiology*, v. 47, n. 1, p. 21-31, 2009.

LOPES, J.M.; GOULART, E.M.; STARLING, C.E. Pediatric mortality due to nosocomial infection: a critical approach. *Brazilian Journal of Infectious Diseases*. v. 11, n. 5, p. 515-9, 2007.

LONNGREN, C.; MORROW, B.M.; HAYNES, S. *et al.* North–South divide: Distribution and outcome of respiratory viral infections in paediatric intensive care units in Cape Town (South Africa) and Nottingham (United Kingdom). *Journal of Paediatrics and Child Health*, v. 50, n. 3, p. 208-15, 2014.

LUCHSINGER, V.F.; ESCOBAR, C.C.; AVENDAÑO, L.F.C. Detección de metapneumovirus humano em niños hospitalizados por infección respiratória aguda baja en Santiago, Chile. *Revista Médica de Chile*, v. 133, n. 9, p. 1059-1064, 2005.

LUIZ, N.L.; LEITE, J.P.G.; YOKOSAWA, J. Molecular characterization of adenoviruses from children presenting with acute respiratory disease in Uberlândia, Minas Gerais, Brazil, and detection of an isolate genetically related to feline adenovirus. *Memórias do Instituto Oswaldo Cruz*, v. 105, n. 5, p. 712-716, 2010.

MACHADO, C.M. Infecção pelo vírus sincicial respiratório e o diagnóstico das infecções virais pós- transplante de células- tronco hematopoiéticas no Brasil. *Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia*, v. 31, n. 6, p. 401-402, 2009.

McANERNEY, J.M.; COHEN, C.; MOYES, J. *et al.* Twenty-five of Outpatient Influenza Surveillance in South Africa, 1984-2008. *The Journal of Infectious Diseases*, v. 206 (S1), p. 153-8, 2012.

MANJARREZ, M.E.; ROSETE, D.P.; RINCO'N, M. *et al.* Comparative viral frequency in Mexican children under 5 years of age with and without upper respiratory symptoms. *Journal of Medical Microbiology*, v. 52, n. 7, p. 579-583, 2003.

MANN, C.M; WOOD, A. How much do medical students know about infection control? *The Journal of Hospital Infections*, v. 64, n. 4, p. 366-70, 2006.

MARTINEZ, J.A.; PUMAROLA, T. Viriasis nosocomiales. Virus de La hepatitis, herpesvirus y virus de la gripe. *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica*, v. 31, n. 7, p. 471-479, 2013.

MALTEZOU, H.C.; DRANCOURT, M. Nosocomial influenza in children. *The Journal of Hospital Infection*, v. 55, n. 2, p. 83-91, 2003.

MAZZULI, T.; PERET, T.C.; McGEER, A. *et al.* Molecular Characterization of a Nosocomial Outbreak of Human Respiratory Syncytial virus on an adult leukemia/lymphoma ward. *Journal of Infectious Diseases*, v. 180, n. 5, p. 1686-9, 1999.

McINTOSH, K.; DEES, J.H.; BECKER, W.B.; KAPIKIAN, A.Z.; CHANOCK, R.M. Recovery in tracheal organ cultures of novel viruses from patients with respiratory disease. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, v. 57, n. 4, p. 933-940, 1967.

MEJÍA, C.; SILVESTRE, M.; CAZALI, I. *et al.* Large Epidemiological Influenza A Outbreak in a Teaching Hospital from Guatemala City. *International Scholarly Research Network*. v. 2012, Article ID 638042, 4 pages doi:10.5402/2012/638042, 2012.

MELSEN, W.G.; ROVERS, M.M.; GROENWOLD, R.H. *et al.* Attributable mortality of ventilator-associated pneumonia: a meta-analysis of individual patient data from randomised prevention studies. *The Lancet Infectious Diseases*, v. 13, n. 8, p. 665-71, 2013.

MESSACAR, K.; ROBINSONB, C.C.; BAGDURE, D. *et al.* Rhino/enteroviruses in hospitalized children: A comparison to influenza viruses. *Journal Clinical Virology*, v. 56, n. 1, p. 41-45, 2013.

MIALL, F.; RYE, A.; FRASER, M. *et al.* Human parainfluenza type 4 infection: a case report highlighting pathogenicity and difficulties in rapid diagnosis in the posttransplant setting. *Bone Marrow Transplantation*, v. 29, n. 6, p. 541-542, 2002.

MORRIS, S.K.; DZOLGANOVSKI, B.; BEYENE, J.; SUNG, L. A meta-analysis of the effect of antibody therapy for the prevention of severe respiratory syncytial virus infection. *BMC Infectious Diseases*, v. 9, n. 106, doi:10.1186/1471-2334-9-106, 2009.

MOURA, F.E.A.; BORGES,L.C.; PORTES, S.A.R. *et al.* Respiratory Syncytial Virus Infections during na Epidemic Period in Salvador, Brazil. Viral Antigenic Group Analysis and Description of Clinical and Epidemiological Aspects. *Memórias do Instituto Oswaldo Cruz*, v. 98, n. 6, p. 739-743, 2003a.

MOURA, F.E.A.; BORGES,L.C.; SOUZA, L.S.F. *et al.* Estudo de Infecções Respiratórias agudas virais em crianças atendidas em um centro pediátrico em Salvador (BA). *Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial*, v. 38, n. 4, p. 275-282, 2003b.

MOURA, F.E.A.; MESQUITA, J. R.L.; PORTES, S.A.R. *et al.* Antigenic and genomic characterization of adenovirus associated to respiratory infections in children living in Northeast Brazil. *Memórias do Instituto Oswaldo Cruz*, v. 102, n.8, p. 937-941, 2007.

MOURA, F.E.A.; NUNES, I.F.S.; SILVA, G. B.; SIQUEIRA, M.M. Short Report: Respiratory Syncytial vírus infections in Northeastern Brazil: Seasonal Trends and General Aspects. *The American Society of Tropical Medicine and Hygiene*, v. 74, n.1, p. 165-167, 2006.

MOURA, F.E.A.; PERDIGÃO, A.C.B.; SIQUEIRA, M.M. Seasonality of Influenza in the Tropics: A Distinct Pattern in Northeastern Brazil. *The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, v. 81, n. 1, p. 180-183, 2009.

MOURA, F.E.A.; PERDIGÃO, A.C.B.; RIBEIRO, J.F. *et al.* Respiratory Syncytial Virus Epidemic Periods in an equatorial city of Brazil. *Influenza and Other Respiratory Viruses*, v. 7, n. 2, doi: 10.1111/irv.12104, 2013.

NAIR, H.; NOKES, D.J.; GESSNER, B.D.; *et al.* Global burden of acute lower respiratory infections due to respiratory syncytial virus in young children: a systematic review and meta-analysis. *Lancet*, v. 375, n. 9725, p. 1545-55, 2010.

NAIR, G.B.; NIEDERMAN, M.S. Nosocomial Pneumonia. *Critical Care Clinical*, v. 29, n. 3, p. 521-526, 2013.

NICHOLS, W.G.; ERDMAN, D.D.; HAN, A. *et al.* Prolonged outbreak of human parainfluenza virus 3 infection in a stem cell transplant outpatient department: insights from molecular epidemiologic analysis. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*, v. 10, n. 1, p. 58-64, 2004.

NIGHTINGALE, Florence. *Notas sobre enfermagem: o que é e o que não é*. Portugal: Lusociência, p. 201, 2005.

NISHIYAMA, M.; YOSHIDA, Y.; SATO, M. *et al.* Characteristics Of Paediatric Patients With 2009 Pandemic Influenza A(H1n1) and Severe, Oxygen-Requiring Pneumonia In The Tokyo Region, 1 September–31 October 2009. *Eurosurveillance*, v. 15, n. 36, 2010.

NOGUEIRA, P.S.F.; MOURA, E.R.F.; COSTA, M.M.F. *et al.* Perfil da Infecção Hospitalar em um Hospital Universitário. *Revista Enfermagem UERJ*, v. 17, n. 1, p. 96-101, 2009.

O'CONNELL, K.; BOO, T.W.; KEADY, D. *et al.* Use of palivizumab and infection control measures to control an outbreak of respiratory syncytial virus in a neonatal intensive care unit confirmed by real-time polymerase chain reaction. *The Journal of Hospital Infection*, v. 77, n. 4, p. 338-342, 2011.

OLIVEIRA, D.B.L.; DURIGON, E.L.; CARVALHO, A.C.L. *et al.* Epidemiology and Genetic Variability of Human Metapneumovirus During a 4- Year-Long Study in Southeastern Brazil. *Journal of Medical Virology*, v. 81, n. 5, p. 915-921, 2009.

OLIVEIRA, L.C.; CARNEIRO, P.P.; FISCHER, R.G.; TINOCO, E.M. A presença de patógenos respiratórios no biofilme bucal de pacientes com pneumonia nosocomial. *Revista Brasileira de Terapia Intensiva*, v. 19, n. 4, p. 428-433, 2007.

OTT, E.; SAATHOFF, S; GRAF, K. *et al.* The Prevalence of Nosocomial and Community Acquired Infections in a University Hospital. *Deutsches Arzteblatt International*, v. 110, n. 31, p. 533-40, 2013.

PALESE, P.; SHAW, M.L. Orthomyxoviridae: the viruses and their replication. In: KNIPE, D.M.; HOWLEY, P.M. (Ed.) *Fields Virology*. Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins; 2007.

PARK, K.S.; YANG, M.H.; LEE, C.K.; SONG, K.J. Genetic analysis of human parainfluenza viruses circulating in Korea, 2006. *Journal of Medical Virology*, v. 86, n. 6, p. 1041-1047, 2014.

PAULIS, M.D.; GILIO, A.E.; FERRARO, A.A. Severity of viral coinfection in hospitalized infants with respiratory syncytial virus infection. *Jornal de Pediatria*, v. 87, n. 4, p. 307-313, 2011.

PENE, F.; MERLAT, A.; VABRET, A. *et al.* Coronavirus 229E-related pneumonia in immunocompromised patients. *Clinical Infectious Diseases*, v. 37, n. 7, p. 929–932, 2003.

PERLROTH, J.; CHOI, B.; SPELLBERG, B. Nosocomial fungal infections: epidemiology, diagnosis, and treatment. *Medical Mycology*, v. 45, n. 4, p. 321-346, 2007.

PEIRIS, J.S.M.; LAI, S.T.; POON, L.L.M. *et al.* Coronavirus as a possible cause of severe acute respiratory syndrome. *Lancet*, v. 361, n. 9366, p. 1319–1325, 2003.

PICA, N.; BOUVIER, N.M. Environmental factors affecting the transmission of respiratory viruses. *Current Opinion in Virology*, v. 2, n. 1, p. 90-95, 2012.

PICA, N.; BOUVIER, N.M. Ambient temperature and Respiratory Virus Infection. *The Pediatric Infectious Disease Journal*, v. 33, n. 3, p. 311-13, 2014.

PIEDRA, P.A.; ENGLAND, J.A.; GLEZEN, W.P. Respiratory virus and parainfluenza viruses. In: RICHMAN, D.; WHITLEY, R.J.; HAYDEN, F.G. (Ed.). *Clinical Virology*. 1° ed. New York: Churchill Livingstone, p. 787-819, 1997.

POTTER, R.N.; CANTRELL, J.A.; MALLAK, C.T.; GAYDOS, J.C. Adenovirus-associated deaths in US military during postvaccination period, 1999–2010. *Emerging Infectious Diseases Journal*, v. 18, n. 3, p. 507-9, 2012.

POULAKOU, G.; SOUTO, J.; BALCELLS, J. *et al.* First influenza season after the 2009 pandemic influenza: characteristics of intensive care unit admissions in adults and children in Vall d'Hebron Hospital. *Clinical Microbiology and Infection*, v. 18, n. 4, p. 374-80, 2012.

RABAGLIATI, R.B.; SERRI, M.V.; PERRET, C. P. Perfil clínico-epidemiológico de las infecciones por virus respiratorios en adultos hospitalizados durante la estación de influenza 2004. *Revista Chilena de Infectología*, v. 23, n. 2, p. 111-117, 2006.

RAGHAVENDRAN, K.; MYLOTTE, J.M.; SCANNAPIECO, F.A. Nursing home-associated pneumonia, hospital-acquired pneumonia and ventilator-associated pneumonia: the contribution of dental biofilms and periodontal inflammation. *Periodontology 2000 Journal*, v. 44, p. 164-77, 2007.

REBELO-DE-ANDRADE, H.; PEREIRA, C.; GÍRIA, M. *et al.* Outbreak of Acute Respiratory Infection among Infants in Lisbon, Portugal, Caused by Human Adenovirus Serotype 3 and a New 7/3 Recombinant Strain? *J Clin Microbiol.*, v. 48, n. 4, p. 1391–1396, 2010.

REED, G.; JEWETT, P.H.; THOMPSON, J. Epidemiology and Clinical Impact of Parainfluenza Virus Infections in Otherwise Healthy Infants and Young Children 5 Years Old. *The Journal of Infectious Diseases*, v. 175, n. 4, p. 807-13, 1997.

REED, D.; KEMMERLY, S.A. Infection Control and Prevention: A Review of Hospital-Acquired Infections and THE Economic Implications. *The Ochsner Journal*, v. 9, n. 1, p. 27-31, 2009.

REN, L.; GONZALEZ, R.; ZHENGDE, X. *et al.* Human parainfluenza virus type 4 infection in Chinese children with lower respiratory tract infections: A comparison study. *Journal of Clinical Virology*, v. 51, n. 3, p. 209-212, 2011.

REYNOLDS, M. G.; ANH, B.H.; THU, V. H. *et al.* Factors associated with nosocomial SARS-CoV transmission among healthcare workers in Hanoi, Vietnam, 2003. *BMC Public Health*, v. 6, n. 207, doi:10.1186/1471-2458-6-207, 2006.

RIBEIRO, J.F. Perfil clínico-epidemiológico das infecções respiratórias agudas causadas por Metapneumovírus humano em crianças atendidas no Hospital Infantil Albert Sabin – Fortaleza/Ceará. Dissertação. 2008. 94 f. Mestrado em Microbiologia Médica. Curso de Pós- graduação em Microbiologia Médica, Universidade Federal do Ceará, Fortaleza, 2008.

RICHARDS, J.L.; HANSEN, C.; BREDFELDT, C. *et al.* Neonatal Outcomes After Antenatal Influenza Immunization During the 2009 H1N1 Influenza Pandemic: Impact on Preterm Birth, Birth Weight, and Small for Gestational Age Birth. *Clinical Infectious Diseases*. v. 56, n. 9, p. 1216-22, 2013.

RODRIGUEZ-SANCHEZ, B.; ALONSO, M.; CATALAN, P. *et al.* Genotyping of a nosocomial outbreak of pandemic influenza A/H1N1 2009. *Journal of Clinical Virology*, v. 52, n. 2, p. 129-132, 2011.

RULKA, E.L.; LIMA, M.; NEVES, E.B. Perfil das publicações científicas sobre a infecção hospitalar na base de dados SciELO. *Journal Health Science Insitute*, v. 30, n.2, p. 161-5, 2012.

SAKURAI, A.; SHIBASAKI, F. Updated Value for Molecular Diagnosis for Highly Pathogenic Avian Influenza Virus. *Viruses*, v. 4, n. 8, p. 1235-57, 2012.

SEMMELWEIS, I.P. The etiology, concept, and prophylaxis of childbed fever. *In: History of Science and Medicine*. Mandison. The University of Wisconsin Press. p. 55-70, 1983.

SINGH, A.K.; JAIN, B.; VERMA, A.K. *et al.* Hospital outbreak of human respiratory syncytial virus (HRSV) illness in immunocompromised hospitalized children during summer. *Clinical Respiratory Journal*, v. 13, doi: 10.1111/crj.12121. 2014.

SHAY, D.K.; HOLMAN, R.C.; ROOSEVELT, G.E. *et al.* Bronchiolitis-Associated Mortality and Estimates of Respiratory Syncytial Virus- Associated Deaths among US Children, 1979-1997. *The Journal of Infectious Diseases*, v. 183, n. 1, p. 16-22, 2001.

SHEK, L. P-C.; LEE, B-W. Epidemiology and seasonality of respiratory tract virus infections in the tropics. *Paediatric Respiratory Reviews*, v. 4, p. 105–111, doi:10.1016/S1526–0542(03)0002, 2003.

SHI, J.; XIE, J.; HE, Z. *et al.* A Detailed Epidemiological and Clinical Description of 9 Human Cases of Avian-Origin Influenza A (H7N9) Virus Infection in Shanghai. *PLoS ONE*, v. 8, n. 10, e77651. doi:10.1371/journal.pone.0077651, 2013.

SHU, Y.; LI, C.K.; LI, Z. *et al.* Avian Influenza A (H5N1) Viruses Can Directly Infect and Replicate in Human Gut Tissues. *The Journal Infectious Diseases*, v. 201, n. 8, p. 1173-1177, 2010.

SIMMERMAN, J.M.; CHITTAGANPITCH, M.; LEVY, J. *et al.* Incidence, Seasonality and Mortality Associated with Influenza Pneumonia in Thailand: 2005–2008. *PLoS ONE*, v. 4, n. 11, e7776. doi:10.1371/journal.pone.0007776, 2009.

SIMON, A.; MÜLLER, A.; KHURANA, K. *et al.* Nosocomial infection: A risk factor for a complicated course in children with respiratory virus infection- Results from a

prospective multicenter German surveillance study. *International Journal of Hygiene and Environmental Health*, v. 211, n. 3-4, p. 241-250, 2008.

SIMONSEN, L.; FUKUDA, K.; SCHONBERGER, L.B.; COX, N.J. The impact of influenza epidemics on hospitalizations. *The Journal of Infectious Diseases*, v. 181, n. 3, p. 831-7, 2000.

SIZUN, J.; SOUPRE, D.; LEGRAND, M.C.; *et al.* Neonatal nosocomial respiratory infection with coronavirus: a prospective study in a neonatal intensive care unit. *Acta Paediátrica*, v. 84, n. 6, p. 617–620, 1995.

SLOOTS, T.P.; MCERLEAN, P.; SPEICHER, D.J. *et al.* Evidence of human coronavirus HKU1 and human bocavirus in Australian children. *Journal Clinical Virology*, v. 35, n. 1, p. 99–102, 2006.

SMUTS, H.; HARDIE, H. Human Bocavirus in Hospitalized Children, South Africa. *Emerging Infectious Diseases*, v. 12, n. 9, p. 1457-8, 2006.

STEINER, M.; STRASSL, R.; STRAUB, J. *et al.* Nosocomial Rhinovirus Infection In Preterm Infants. *The Pediatric Infectious Disease Journal*, v. 31, n. 12, p. 1302-03, 2012.

STENSBALLE, L.G.; DEVASUNDARAM, J.K.; SIMOES, E.A.F. Respiratory syncytial virus epidemics: the ups and dows of a seasonal virus. *The Pediatric Infectious Disease Journal*, v. 22, n. 2, p. 21-32, 2003.

TALBOT, H.K.; SHEPHERD, B.E.; CROWE, J.E., Jr. *et al.* The pediatric burden of human coronaviruses evaluated for twenty years. *The Pediatric Infectious Disease Journal*, v. 28, p. 682–687, 2009.

TALBOT, H.K.; CROWE, J.E., Jr.; EDWARDS, K.M. *et al.* Coronavirus infection and hospitalizations for acute respiratory illness in young children. *Journal of Medical Virology*, v. 81, 853–856, 2009.

TANG, L.; WANG, L.; TAN, X.; XU, W. Adenovirus serotype 7 associated with a severe lower respiratory tract disease outbreak in infants in Shaanxi Province, China.

Virology Journal, v. 8, n. 23, 2011.

TÁVORA, A.C.V.C.F.; CASTRO, A.B.; MILITÃO, M.A.M. *et al.* Risk Factors for Nosocomial Infection in a Brazilian Neonatal Intensive Care Unit. *The Brazilian Journal of Infectious Disease*, v. 12, n. 1, p. 75-79, 2008.

TELLIER, R. Aerosol transmission of influenza A virus: a review of new studies. *Journal of the Royal Society Interface*, v. 6, sup. 6, p. 783-790, 2009.

TEMPLETON, K.E.; BREDIUS, R.G.M.; CLAAS, E.C. *et al.* Parainfluenza virus 4 detection in infants. *European Journal of Pediatrics*, v. 164, n. 8, p. 528-529, 2005.

TEO, W.Y.; RAJADURAI, V.S.; SRIRAM, B. Morbidity of Parainfluenza 3 Outbreak in Preterm Infants in a Neonatal Unit. *Annals of the Academy of Medicine, Singapore*, v. 39, p. 837-42, 2010.

THOMAZELLI, L.M.; VIEIRA, S.; LEAL, A.L. *et al.* Surveillance of eight respiratory viruses in clinical samples of pediatric patients in Southeast Brazil. *Jornal de Pediatria*, v. 83, n. 5, p. 422-428, 2007.

THORBURN, K.; EISENHUT, M.; RIORDAN, A. Mortality and morbidity of nosocomial respiratory syncytial virus (RSV) infection in ventilated children- A ten year perspective. *Minerva Anestesiologica*, v. 78, n. 7, p. 782-9, 2012.

TU, C-C.; CHEN, L-K.; LEE, Y-S. *et al.* An outbreak of human metapneumovirus infection in hospitalized psychiatric adult patients in Taiwan. *Scandinavian Journal of Infectious Diseases*, v. 41, n. 5, p. 363-367, 2009.

TURNER, R.B.; COUCH, R.B. Rhinoviruses. *In*: KNIPE, D.M.; HOWLEY, P.M. (Ed.) *Fields Virology*. Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins; p. 895-909. 2007.

TSAI, M-H.; LIN, T-Y.; CHIU, C-H. *et al.* Seroprevalence of SARS Coronavirus Among Residents Near a Hospital with a Nosocomial Outbreak. *Journal of the Formosan Medical Association*, v. 107, n. 11, p. 885-891, 2008.

UNDABEITIA, J.; LIU, B.G., CATALÁN, G. *et al.* Clinical and economic analysis of hospital acquired infections in patients diagnosed with brain tumor in a terciary hospital. *Neurocirugía*, v. 22, n. 6, p. 535-541, 2011.

VABRET, A.; MOUREZ, T.; DINA, J. *et al.* Human coronavirus NL63, France. *Emerging Infectious Diseases*, v. 11, n. 8, p.1225–1229, 2005.

VABRET, A.; MOUREZ, T.; GOUARIN, S. *et al.* An outbreak of coronavirus OC43 respiratory infection in Normandy, France. *Clinical Infectious Diseases*, v. 36, n. 8, p. 985–989, 2003.

VACHON, M.L.; DIONNE, N.; LEBLANC, E. *et al.* Human Parainfluenza Type 4 Infections, Canada. *Emerging Infectious Diseases*, v. 12, n. 11, p. 1755- 1758, 2006.

VALADARES, M.P.O. Variabilidade Genética de Bocavírus humano isolado em Crianças com Doença Respiratória Aguda em São Paulo, Brasil. 2010. 53 f. Tese (Doutorado em Biotecnologia) – Instituto de Ciências Biomédicas, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2010.

van den HOOGEN, B.G.; JONG, J.C.; GROEN, J. *et al.* A newly discovered human pneumovirus isolated from young children with respiratory tract disease. *Nature Medicine*, v. 7, n. 6, p. 719-724, 2001.

van de MORTEL, T.F.; APOSTOLOPOULOU, E.; PETRIKKOS, G. A Comparison of the hand hygiene knowledge, beliefs, and practices of Greek nursing and medical students. *American Journal of Infection Control*, v. 38, n. 1, p. 75-7, 2010.

van der HOEK, L.; PYRC, K.; JEBBINK. M.F. *et al.* Identification of a new human coronavirus. *Nature Medicine*, v. 10, n. 4, p. 368-73, 2004.

van ELDEN, L.J.; van LOON, A.M.; van ALPHEN, F. *et al.* Frequent detection of human coronaviruses in clinical specimens from patients with respiratory tract infection by use of a novel real-time reverse-transcriptase polymerase chain reaction. *The Journal of Infectious Diseases*, v. 189, n. 4, p. 652–657, 2004.

van DER HOEK, L.; SURE, K.; IHORST, G. *et al.* Croup is associated with the novel coronavirus NL63. *PLoS Med.*, v. 2, e240, DOI: 10.1371/journal.pmed.0020240, 2005.

VERANI, J.R.; MCCRACKEN, J.; ARVELO, W. *et al.* Surveillance for Hospitalized Acute Respiratory Infection in Guatemala. *PLoS ONE*, v. 8, n. 12: e83600 doi:10.1371/journal.pone.0083600, 2013.

VIEIRA, S.E.; GILIO, A.E.; MIYAO, C.R. Infecção nosocomial pelo vírus respiratório sincicial em enfermaria de pediatria. *Pediatrics* (São Paulo), v. 24, n. 1/2, p. 17-24, 2002.

VISSER, A.; DELPORT, S.; VENTER, M. Molecular Epidemiological Analysis of a Nosocomial Outbreak of Respiratory Syncytial Virus Associated Pneumonia in a Kangaroo Mother Care. *Journal of Medical Virology*, v. 80, n. 4, p. 724-732, 2008.

VOIRIN, N.; BARRET, B.; METZGER, M-H.; VANHEMS, P. Hospital-acquired influenza: a synthesis using the Outbreak Reports and Intervention Studies of Nosocomial Infection (ORION) statement. *The Journal of Hospital Infection*, v. 71, n. 1, p. 1-14, 2009.

VU, D.L.; BRIDEVAUX, P.O.; AUBERT, J.D. *et al.* Respiratory Viruses in Lung Transplant Recipients: A Critical Review and Pooled Analysis of Clinical Studies. *American Journal of Transplantation*, v. 11, n. 5, p. 1071-1078, 2011.

WANG, D.; CUMMINS, C.; BAYLISS, S. *et al.* Immunoprophylaxis against respiratory syncytial virus (RSV) with palivizumab in children: a systematic review and economic evaluation. *Health Technology Assessment*, v. 12, n. 36, 122 f., 2008.

WHO. World Health Organization. Acute Respiratory Infections. Disponível em:

[http://< www.who.int/vaccine_research/diseases/ari/en/index2.htm>](http://www.who.int/vaccine_research/diseases/ari/en/index2.htm) Acessado em: 28 de outubro de 2013.

WU, H.; CHEN, W-C.; LO, Y-C. *et al.* Outbreak of Human Metapneumovirus Infection in a Psychiatric Hospital- Taipei, *Taiwan Epidemiology Bulletin*, v. 29, n. 4, p. 32-39, 2013.

WOO, P.C.; LAU, S.K.; CHU, C.M. *et al.* Characterization and complete genome sequence of a novel coronavirus, coronavirus HKU1, from patients with pneumonia. *Journal of Virology*, v.79, n. 2, p. 884–895, 2005.

WOO, P.C.; LAU, S.K.; TSOI, H.W. *et al.* Clinical and molecular epidemiological features of coronavirus HKU1-associated community-acquired pneumonia. *The Journal of Infectious Diseases*, v. 192, n. 11, p. 1898–1907, 2005b.

ZAKI, A.M.; van BOHEEMEN, S.; BESTEBROER, T.M., *et al.* Isolation of a Novel Coronavirus from a Man with Pneumonia in Saudi Arabia. *The New England Journal of Medicine*, v. 367, n. 19, p. 1814-20, 2012.

ZHAO, Z.; ZHANG, F.; XU, M. *et al.* Description and clinical treatment of an early outbreak of severe acute respiratory syndrome (SARS) in Guangzhou, PR China. *Journal of Medical Microbiology*, v. 52, n. 8, p. 715–720, 2003.

ZENG, M.; ZHU, Q-R.; WANG, X-H.; YU, H.; SHEN, J. Human bocavirus in children with respiratory tract infection in Shanghai: a retrospective study. *World Journal of Pediatrics*, v. 6, n. 1, p. 65-70, 2010.

ANEXO

ANEXO A

**COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISAS**

Rua Tertuliano Sales, 544 – Vila União
60410-790 – Fortaleza/Ce – FoneFax (85) 3101.4212 - Email: cep@hias.ce.gov.br

Fortaleza, 12 de junho de 2013

Registro no CEP HIAS: 024/2013

Data da Aprovação: 12/06/2013

Título do Projeto: "Inclusão das crianças na faixa etária de seis meses a dois anos nas campanhas da vacinação de influenza: impacto dessa ação na saúde de crianças de Fortaleza"

Título Público da Pesquisa: "Vacinação de crianças de mais de 6 meses a 2 anos de idade contra influenza: impacto dessa ação preventiva"

CAAE: 12248713.5.0000.5054

Pesquisadora Responsável: Fernanda Edna Araújo Moura

Instituições: UFC e HIAS

Levamos ao conhecimento de V. S^a, que o Comitê de Ética em Pesquisa - CEP do Hospital Infantil Albert Sabin – Secretaria da Saúde do Estado do Ceará, dentro das normas que regulamentam a pesquisa em seres humanos, do Conselho Nacional de Saúde – Ministério da Saúde, Resolução nº 196, de 10 de outubro de 1996, acatou o parecer de aprovação Nº 262.143 do projeto supracitado emitido pelos CEP da Universidade Federal do Ceará - UFC (PROSPEQ).

A pesquisadora deverá apresentar uma cópia do relatório final ao Comitê de Ética em Pesquisa.

Regina Lúcia Ribeiro Moreno
Coord^a. do Comitê de Ética em Pesquisa

ANEXO B

TERMO CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Estudo: Vacinação de crianças de mais de seis meses a dois anos nas campanhas de vacinação contra influenza: impacto dessa ação na saúde de crianças de Fortaleza

Seu filho (a) está sendo convidado a participar de uma pesquisa com a finalidade de conhecer o impacto das infecções hospitalares respiratórias virais em crianças hospitalizadas. Estas infecções causam um aumento na permanência hospitalar e podem complicar o estado de saúde da criança. A participação do seu filho é muito importante para nós. Este documento contém informações sobre como estaremos realizando nosso trabalho, leia-o atentamente e qualquer dúvida teremos o prazer de esclarecê-las.

Eu, _____
portador do RG: _____ e do CPF _____
nascido em ____/____/____ concordo livre e espontaneamente que meu filho
_____ nascido em ____/____/____
participe do estudo “Vacinação de crianças de mais de seis meses a dois anos nas campanhas de vacinação contra influenza: impacto dessa ação na saúde de crianças de Fortaleza”. Declaro que obtive as informações necessárias acerca deste estudo e que as minhas dúvidas foram esclarecidas.

Estou ciente de que:

- I) Este estudo tem por objetivo avaliar a frequência das infecções respiratórias agudas hospitalares causadas por vírus em crianças hospitalizadas;
- II) Será realizada a coleta de secreção nasal através de aspiração com uma sonda. Esse procedimento é indolor, mas pode causar incômodo, fazendo com que pacientes de pouca idade como as crianças chorem. Dificilmente um pequeno sangramento na mucosa nasal pode ocorrer, mas é facilmente controlado pelo uso de um tampão de algodão;
- III) A participação do meu filho (a) neste estudo não é para fins terapêuticos e não terá nenhum custo para mim;
- IV) Tenho a liberdade de desistir a qualquer momento sem a necessidade de dar explicação;
- V) A minha desistência não acarreta nenhum prejuízo ou interferência no atendimento ou no tratamento do meu filho.
- VI) Os resultados serão sigilosos, mas concordo que sejam divulgados em publicações científicas desde que a identidade do meu filho não seja revelada;
- VII) Caso deseje poderei saber os resultados do estudo. Obs: marque com um X;
() sim, desejo conhecer os resultados;
() não desejo conhecer os resultados.

Fortaleza _____ de _____ de 20_____

Responsável: _____

Testemunha 1 : _____

Nome / RG / Telefone

Testemunha 2 : _____

Nome / RG / Telefone

Médico Responsável: _____

Prof. Responsável pelo Projeto: _____

Dra Fernanda Edna Araújo Moura

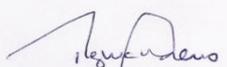
ANEXO C- CARTA DE CONCESSÃO DO CEP/HIAS

Ao Comitê de Ética em Pesquisas do Hospital Infantil Albert Sabin**Ilma Coordenadora**

Como é do seu conhecimento estamos realizando um trabalho sobre “Vacinação de crianças de mais de 6 meses a 2 anos nas campanhas de vacinação contra influenza: impacto dessa ação na saúde de crianças de Fortaleza” (CAAE: 12248713.5.0000.5054 Registro 024/2013) e no TCLE para coleta das amostras de secreção respiratória não consta solicitação para uso posterior do material colhido para outras pesquisas. No momento estamos elaborando uma nova pesquisa intitulada “Infecções Respiratórias Agudas Hospitalares: Importância dos Vírus como Agentes dessas Enfermidades”. Para esta nova pesquisa precisamos usar parte desse material que será completado com uma coleta prospectiva do mesmo tipo de secreção, como já foi dito por não ter ficado explicitado este reuso das amostras no TCLE e por outro lado a quantidade de pacientes em que foram coletadas as amostras não permitir o resgate da autorização para uso das mesmas, solicito ao Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Infantil Albert Sabin a utilização de todas as amostras clínicas coletadas no projeto assim como a permissão para realização para revisão de prontuários das referidas crianças (amostras e dados de revisão de prontuários) em estudos a serem realizados pelo Laboratório de Virologia do Departamento de Patologia e Medicina Legal da Universidade Federal do Ceará (LV-DPML-UFC).

As amostras foram coletadas respeitando as normas de pesquisa com seres humanos de acordo com a Resolução 196 do Conselho Nacional de Saúde. Devido à quantidade de casos participantes torna-se inviável a busca dos responsáveis legais pelo pacientes para a obtenção de seu consentimento para participar dos futuros projetos de pesquisas sobre vírus respiratórios ou viroses respiratórias desenvolvidos no LV-DPML-UFC. Mediante esta problemática, o coordenador desse laboratório assume o compromisso de que as pesquisas a serem realizadas com as amostras e dados obtidos de prontuários solicitados não acarretarão nenhum prejuízo aos pacientes, não haverá a exposição de suas identidades e não influenciarão em seu tratamento. Além disso, os resultados obtidos dos estudos a serem realizados serão expostos somente em meios científicos preservando a privacidade dos participantes da pesquisa, além de aumentar a carga de informações geradas sobre os temas em pesquisa para profissionais de saúde e outros interessados.

Desde já agradecemos a atenção dispensada,


Dra. Regina Lucia Ribeiro Moren
Coord. Comitê de Ética HIAS
APROVADO em 12/02/14


Prof. Dra. Fernanda Edna Araújo Moura
Coordenadora do LV-DPML-UFC

ANEXO D- PARECER DE APROVAÇÃO DO PROPESQ

UNIVERSIDADE FEDERAL DO
CEARÁ/ PROPESQ

PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Infecções Respiratórias agudas hospitalares: a importância dos vírus como agente destas enfermidades

Pesquisador: Fernanda Edna Araújo Moura

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 27486214.2.0000.5054

Instituição Proponente: UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 571.477

Data da Relatoria: 27/03/2014

Apresentação do Projeto:

Trata-se de um projeto de dissertação que tem como propósito identificar a frequência das IRA hospitalares virais em pacientes de enfermarias hematológicas. Aspirados nasofaríngeos serão coletados da população de estudo e submetidas à reação em cadeia da polimerase precedidas ou não da reação de transcrição reversa. Os vírus pesquisados serão o vírus sincicial respiratório, adenovírus, Influenza A e B, parainfluenza 1, 2, 3 e 4, metapneumovírus e os coronavírus humanos OC43, NL63, 229E e HKU-1. E dessa forma incentivar o uso de medidas de controle já conhecidas que diminuam a ocorrência de IRAH nos pacientes imunodeprimidos.

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo geral: - Conhecer a frequência, as apresentações clínicas, fatores de risco e co-morbidades e consequências das infecções hospitalares virais respiratórias na população de estudo.

Objetivos específicos: - Descrever a frequência dos vírus sincicial respiratório, adenovírus, Influenza A e B, parainfluenza 1, 2, 3 e 4, metapneumovírus e coronavírus 229E, OC43, NL63, HKU1, nas infecções respiratórias hospitalares; - Identificar se há ou não relação entre a circulação viral intra-hospitalar com o período epidêmico dos vírus na comunidade; - Comparar as características clínicas das infecções respiratórias hospitalares causadas pelos vírus já citados. -

Continuação do Parecer: 571.477

Descrever fatores de risco e co-morbidades relacionados à ocorrência de IRA hospitalares.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Benefício: gerar informações pertinentes sobre a incidência dos vírus nas IRAH e as consequências destas Infecções para a população estudada.

Riscos: será realizada a coleta de secreção nasal através de uma sonda de aspiração e os riscos de sangramento na mucosa nasal e o Incomodo da procedimento estão descritos no TCLE.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Trará-se de um estudo longitudinal (retrospectivo e prospectivo realizado de julho de 2012 a setembro de 2015) e observacional em pacientes internados no Hospital Walter Cantídio submetidos à TCTH autólogo durante agosto de 2012 a setembro de 2013 que apresentaram Infecção respiratória hospitalar. E em pacientes internados no período abril de 2014 a novembro de 2015, a amostra clínica a ser coletada será o aspirado nasofaríngeo para detecção viral através de Imunofluorescência Indireta, Extração do material genético viral, Transcrição reversa e Reação em cadeia da polimerase (PCR).

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Foram apresentados de forma adequada: folha de rosto, carta de encaminhamento ao CEP, currículo do pesquisador, cronograma, orçamento, termo de anuência dos pesquisadores, termo de concordância do responsável pelo setor de hematologia do HUWC. O TCLE foi refeito.

Recomendações:

Sem recomendações.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Não se aplica.

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Considerações Finais a critério do CEP:

ANEXO E- FICHA CLÍNICA-EPIDEMIOLÓGICA

Ficha nº _____

Projeto de Pesquisa: Infecções hospitalares: a importância dos vírus respiratórios como agentes dessas enfermidades.

Ficha do Paciente

Identificação do paciente

Nome do paciente: _____
 Pessoa p/ contato _____ Telefone _____
 Data de nascimento _____ Idade _____ Feminino () Masculino ()
 Procedência: Fortaleza () Bairro _____ Outro () _____
 Prontuário _____ Leito _____ Bloco _____
 Médico solicitante (nome e CRM) _____

Histórico do paciente

Vacinação: Influenza (2012 ou 2013): () sim() não / Pneumococo: () sim() não

() Não mamou () Ainda mama () Mamou > 6 meses () Mamou < 6 meses

Internação por problema respiratório: () Não () Sim Nº de vezes _____

Absenteísmo escolar: () Não () Sim Nº de dias _____

Absenteísmo ao trabalho por causa do internamento da criança? () Não () Sim dias: _____

Acompanhante “gripado”: () Não () Sim Familiar com IRA? () Não () Sim

Outra criança ou seu acompanhante “gripado” na mesma enfermaria? () Sim () Não

Fator de risco: () Asma () Refluxo gástrico () Cardiopatia congênita () Prematuridade

() Pneumonia congênita ou crônica () Doença neurológica crônica (exceto epilepsia)

() Imunossupressão (câncer, quimioterapia, imunodeficiência)

() Outros _____

Dados da internação

Data da internação _____

Quantos dias após a internação foi solicitada a coleta _____

A Infecção Respiratória atual foi a causa da hospitalização () Sim () Não

Diagnóstico de admissão _____

Descrição da Infecção Respiratória Aguda Hospitalar:

Principal queixa relacionada ao quadro de IRA atual _____

Início dos sintomas da IRA atual _____

Impressão diagnóstica do médico solicitante () Quadro gripal () Asma () Bronquiolite

() Pneumonia () Bebê chiador Outros _____

Manifestações clínicas: () Coriza () Obstrução nasal () Espirro () Tosse () Febre

() Conjuntivite () Dor de garganta () Dor de cabeça () Gemência () Rouquidão

() Anorexia () Vômito () Diarreia () Cansaço () Exantema () Conjuntivite ()

Convulsão () Cianose () BAN Outros _____

Frequência respiratória _____ Dispneia no momento da coleta () Não () Sim

Tiragem () Não () Sim : () Intercostal () Supraclavicular () Subdiafragmática

Ausculta pulmonar () Não realizada () Normal () Roncos () Sibilos () Estertores

Tratamento para a IRA hospitalar

() Aerossol () Salbutamol () Corticoide () Adrenalina
 () Antitérmico () Fisioterapia () Cateter de O2 () Máscara Oxi-Hood
 () Ventilação Mecânica

Outros: _____

() Antibióticos

Nome do ATB	Data de início	Data de término	Número de dias

Exames Realizados

Raio-X de Tórax: () Sim () Não

Data	Achados radiológicos
	() Normal () Condensação () Infiltrado Intersticial () Hiperinsuflação Outros _____
	() Normal () Condensação () Infiltrado Intersticial () Hiperinsuflação Outros _____

Hemograma

Data	Ht	Hb	Leuc	Segm	Linf	L. Ati	Basof	Eosin	Monóc	Plaq

Gasometria

Data	pH	PCO2	PO2	Sat O2

Hemocultura: () Sim () Não () Negativa () Positiva

Bactéria Isolada

Histórico e evolução clínica do paciente:

Data da alta _____ Permanência hospitalar _____

APÊNDICE

Respiratory syncytial virus epidemic periods in an equatorial city of Brazil

Fernanda E. A. Moura,^a Anne C. B. Perdigão,^a Joyce F. Ribeiro,^a Caroline M. G. D. Florêncio,^a Francisco M. S. Oliveira,^a Samuel A. R. Pereira,^a Viviane F. Botosso,^b Marilda M. Siqueira,^c Luciano M. Thomazelli,^d Raquel N. Caldeira,^d Danielle B. L. Oliveira,^d Edison L. Durigon^d

^aFederal University of Ceara, Fortaleza, Brazil. ^bButantan Institute, São Paulo, Brazil. ^cOswaldo Cruz Institute, Rio de Janeiro, Brazil. ^dUniversity of São Paulo, São Paulo, Brazil.

Correspondence: Fernanda E. A. Moura, Rua Monsenhor Furtado 1315, Rodolfo Teófilo, Fortaleza-CE, Brasil.
E-mail: fernandaedna@terra.com.br

Accepted 23 January 2013. Published Online 20 March 2013.

Background Characterization of the human respiratory syncytial virus (HRSV) season at the local level has important implications for appropriate decisions on the time period for administration of specific prophylaxis.

Objectives (1) To describe five consecutive epidemic periods of HRSV in an equatorial city of Brazil and (2) to show preliminary data on genomic diversity of circulating HRSV.

Patients/Methods Nasopharyngeal aspirates of 2885 children attending the emergency room and wards of a public hospital were collected and screened by indirect immunofluorescence for HRSV infections during five consecutive years (from January 2004

to February 2008). In addition, the seasonal and annual circulation of each HRSV season was variable (February to May), but the end always occurred in July. From the 456 HRSV infections found, 86 cases with bronchiolitis were genotyped. Both HRSV subgroups (A and B) cocirculated during the five epidemic periods. The 58 HRSV-A strains grouped into two clades, GA2 and GA5. In respect of the HRSV-B strains, the 28 samples grouped into two clades: GB3 and BA.

Conclusions HRSV accounts for a substantial proportion of ARI in the study population. As in temperate countries, HRSV infections in this equatorial area of Brazil also cause seasonal yearly epidemics, and this has implications for prophylaxis strategies. The city of Fortaleza follows the same worldwide trend of circulation of

APÊNDICE B- ARTIGOS PARA SUBMISSÃO

APÊNDICE B-1:

Título: Infecções hospitalares causadas por vírus respiratórios em crianças durante o período epidêmico destes agentes em uma cidade equatorial

Caroline Mary Gurgel Dias Florêncio, Ms; Samuel Arruda Rodrigues Pereira, Ms; Francisco Mário Sidney Oliveira, Ms; Fernanda Edna Araújo Moura, PhD

Endereço para correspondência: Fernanda Edna Araújo Moura, PhD, Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Ceará, Rua Coronel Nunes de Melo 1315, CEP 60430270, Fortaleza, Ceará, Brazil. E-mail: fernandaedna@ufc.br

Objetivos: As infecções respiratórias hospitalares (IRH) causadas por vírus respiratórios acometem crianças e resulta em gastos excessivos ao hospital e desconforto ao paciente. O objetivo do estudo foi detectar 13 vírus respiratórios em pacientes diagnosticados com IRH durante o período de circulação destes agentes em Fortaleza, Ceará.

Materiais e Métodos: Aspirados de nasofaringe foram coletados de crianças internadas no Hospital Infantil Albert Sabin diagnosticadas com IRH no período de janeiro a dezembro de 2013 e submetidas à reação da cadeia da polimerase para detecção de 13 vírus respiratórios. A IRH foi definida de acordo com o conceito estabelecido pela Portaria 2616 de 1998 do Ministério da Saúde do Brasil.

Resultados: Ao todo, foram observados 120 episódios de IRH com taxa de positividade de 65%. 114 vírus foram detectados (33 VSR, 32 adenovírus, 14 parainfluenza-3, 14 influenza A, 12 parainfluenza-4, 5 parainfluenza-1, 3 metapneumovírus e 1 coronavírus OC43). Co-deteções ocorreram em 26 casos: 16 com dois vírus e 10 com três vírus. Foram descritos 5 casos de óbito (4,16%; 5/120) associados à IRH.

Conclusões: Nosso estudo mostrou a elevada positividade dos vírus respiratórios nas IRH em pediatria. A associação entre a ocorrência da IRH e o período de circulação viral evidenciada permite a adoção de medidas para prevenir surtos hospitalares como o uso de testes diagnósticos rápidos para vírus no momento da admissão da criança e posterior isolamento de leitos e de materiais exclusivos para evitar a infecção.

APÊNDICE B-2:

Título: Infecções respiratórias hospitalares de etiologia viral em pacientes que realizaram transplante autólogo de medula óssea

Caroline M.G.D. Florêncio¹, Samuel A.R.Pereira¹, Francisco M.S. Oliveira¹, Élide L.R. Dantas², Fernando B. Duarte², and Fernanda E. A. Moura^{1,3}

¹Laboratório de Virologia, Departamento de Patologia e Medicina Legal, Universidade Federal do Ceará, Fortaleza, Brasil.

²Unidade de transplante de medula óssea, Departamento de Hematologia, Hospital Universitário Walter Cantídio, Fortaleza, Brasil.

Palavras chave: Infecção hospitalar, Transplante autólogo de medula óssea, Vírus respiratórios

³Endereço para correspondência: Fernanda Edna Araújo Moura, Laboratório de Virologia, Universidade Federal do Ceará, Rua Coronel Nunes de Melo, nº 1315, CEP: 604302-270, bairro Rodolfo Teófilo, Fortaleza, Ceará
E-mail: fernandafeam@gmail.com

Resumo

Introdução: O papel dos vírus como agentes de infecções respiratórias hospitalares (IRH) em pacientes que realizaram transplante autólogo de medula óssea (TAMO) é subestimado no Brasil devido à ausência de diagnóstico laboratorial específico.

Materiais e Métodos. No período de setembro de 2012 a setembro de 2013, aspirados de nasofaringe foram coletados de pacientes que realizaram transplante e apresentaram sinais e sintomas de infecção respiratória aguda. As amostras foram submetidas às técnicas de imunofluorescência indireta (IFI) e reação em cadeia da polimerase (PCR) para treze vírus respiratórios.

Resultados: 46 pacientes realizaram transplante de medula no período de estudo e destes, seis pacientes (13,04%; 6/46) apresentaram sinais e sintomas de IRH. O tempo médio do início da IRH após o transplante foi de oito dias (média 1-28). Seis episódios de IRH foram identificados. Complicações foram observadas em 3/6 dos casos (50%):

pneumonia com infecção bacteriana secundária (um caso) e insuficiência respiratória (dois casos). Vírus respiratórios foram identificados em 4 casos (1 vírus sincicial respiratório, 2 influenza A, 1 parainfluenza 3 e coronavírus HKU-1). Um surto por influenza A foi evidenciado no setor de transplante. Nenhum paciente foi vacinado contra influenza. Dois pacientes evoluíram para o óbito após insuficiência respiratória.

Conclusão: A incidência de IRH de etiologia viral encontrada foi similar a outros estudos. A ausência da vacinação contra influenza A neste grupo, desperta a atenção para o risco de infecção por este vírus e suas complicações. Pacientes e profissionais devem ser instruídos a identificar sinais e sintomas de IRH para providenciar medidas de controle e tratamento específicos.